

**Optimale statistische Versuchsplanung dreifaktorieller
Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente**

Von der Fakultät Statistik
der Technischen Universität Dortmund
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

vorgelegt
im Dezember 2007
von

Diplom-Statistiker
Sven Stanzel
aus Hofgeismar

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. rer. nat. Joachim Kunert

Herr Universitätsprofessor
Dr. rer. nat. Claus Weihs

Herr Universitätsprofessor
Dr. rer. nat. Ralf-Dieter Hilgers

Tag der mündlichen Prüfung: 6. März 2008

Danksagung

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. nat. R.-D. Hilgers, der mir die Möglichkeit zur Promotion gegeben und die praktische Umsetzung dieser Arbeit jederzeit freundlich betreut und mit vielen hilfreichen fachlichen Anregungen gefördert hat.

Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. nat. J. Kunert danke ich für die Übernahme der Arbeit sowie für seine wertvollen fachlichen Anregungen.

Meinen ganz besonderen Dank richte ich an Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. nat. E. Brunner dafür, dass er mir die Gelegenheit zu einer zweiwöchigen Hospitation an seinem Institut in Göttingen gegeben und mir hierdurch den Einstieg in die für mich neue Thematik außerordentlich erleichtert hat, sowie für die vielen nützlichen Tipps und anregenden Diskussionen, die das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. nat. J. Landgrebe für die freundliche Betreuung während meiner Hospitation in Göttingen sowie für seine hilfreichen Erläuterungen, die in erheblichem Maße zum Verständnis der technologischen Aspekte von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten beigetragen haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. nat. F. Pukelsheim danke ich ganz besonders für seine unermüdliche Bereitschaft, aufkommende Fragen zu verschiedenen Aspekten der optimalen Versuchsplanung stets sehr freundlich, unkompliziert und außerordentlich zeitnah zu beantworten bzw. aufkommende Unsicherheiten meinerseits schnell auszuräumen. Seine hervorragende wissenschaftliche, aber auch moralische, Unterstützung haben das Entstehen dieser Arbeit in erheblichem Maße erleichtert.

Beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) möchte ich mich für die partielle finanzielle Unterstützung dieser Promotionsarbeit im Rahmen des SKAVOE-Verbundprojektes (Förderkennzeichen: 03HIPAB4) bedanken.

Herzlich danke ich allen meinen Kolleginnen und Kollegen vom Institut für Medizinische Statistik der RWTH Aachen, die mir den Freiraum für die Entwicklung der vorliegenden Arbeit ermöglicht haben. Bedanken möchte ich mich besonders bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern unseres „Journal Club’s“, aus dessen Runde sich viele anregende Diskussionen ergeben haben, die zu der endgültigen Form dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Kolleginnen Diana Ackermann und Nicole Heussen für das Korrekturlesen dieser Arbeit, für ihre formalen und inhaltlichen Verbesserungsvorschläge, für die vorzügliche Einarbeitung in LaTeX und ihre unermüdliche Ausdauer und Hilfestellung bei der Lösung meiner unzähligen LaTeX-Probleme, sowie für die vielen anregenden fachlichen Diskussionen und wertvollen Tipps, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Sehr gefreut habe ich mich über alle Freunde, Bekannten und insbesondere meine Kolleginnen und Kollegen, die während der Anfertigung dieser Dissertation immer ein offenes Ohr für meine kleinen und größeren Probleme, Erfolge sowie Misserfolge, hatten und meine positiven wie negativen Launen stets geduldig ertragen haben.

Schließlich möchte ich die fortwährende geduldige Unterstützung, die vielen aufmunternden Worte und Gesten sowie die Nachsicht meiner Eltern und meines Bruders nicht unerwähnt lassen, die auch schwierige Phasen erträglich und überwindbar gemacht haben. Euch einen ganz besonders lieben Dank!

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|------------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Grundlagen der Optimalitätsuntersuchungen | 14 |
| 2.1 | Das statistische Modell | 14 |
| 2.2 | Notationen und Definitionen | 33 |
| 2.3 | Äquivalenztheoreme | 38 |
| 3 | Ergebnisse der Optimalitätsuntersuchungen | 44 |
| 3.1 | Identifikation und Eigenschaften problemadäquater Kandidatendesigns | 45 |
| 3.1.1 | Die Paarvergleichsmatrix \mathbf{P}_S | 48 |
| 3.1.2 | Das Within A Swap (AS) Design | 53 |
| 3.1.3 | Das Within B Swap (BS) Design | 61 |
| 3.2 | Optimalitätsergebnisse für den Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ | 65 |
| 3.3 | Optimalitätsergebnisse für den reduzierten Parametervektor $\boldsymbol{\theta}_R$ | 68 |
| 3.4 | Optimalitätsergebnisse für den Vektor der Behandlungskontraste | 72 |
| 3.5 | Optimalitätsergebnisse für den Vektor der Interaktionskontraste | 88 |
| 3.6 | Optimalitätsergebnisse für den Vektor der Behandlungskontraste und der Interaktionskontraste | 117 |
| 4 | Diskussion | 127 |
| 5 | Zusammenfassung und Ausblick | 134 |

| | |
|---------------------------------|------------|
| Tabellenverzeichnis | 138 |
| Abbildungsverzeichnis | 139 |
| Literaturverzeichnis | 140 |
| Anhang | 143 |
| A Abkürzungen | 143 |
| B Notationen und Symbole | 145 |
| Lebenslauf | 152 |

Kapitel 1

Einleitung

In der Medizin hat mit dem rasanten Wachstum der biotechnologischen Industrie in den letzten Jahrzehnten die Erforschung von mit Genmutationen assoziierten Ursachen für die in aller Regel multikausale Entstehung verschiedener Krankheitsbilder stark an Bedeutung zugenommen. Zu solchen genetisch assoziierten oder bedingten Erkrankungen zählen beispielsweise Juveniler Diabetes Mellitus, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Syndrom und insbesondere unterschiedliche Typen bösartiger Tumoren (z.B. Bronchialkarzinom, Brustkrebs).

Ein wichtiger Erfolg dieser immensen Forschungsaktivität ist die vollständige Entschlüsselung des menschlichen Genoms¹ im Rahmen des von 1990 bis 2005 weltweit durchgeführten „Human Genome Project“ ([15], International Human Genome Sequencing Consortium, 2004, p. 931-945).

Langfristig besteht das Ziel der bioinformatischen Forschung darin, für bestimmte Krankheitsbilder, bei denen eine genetische Disposition² vermutet wird, Gruppen funktionell zusammenhängender Gene zu identifizieren, die für den Ausbruch der Erkrankung, oder die Mutation eines gutartigen in einen bösartigen Tumor, verantwortlich gemacht werden können. Diese essentiellen Informationen sollen anschließend für die Entwicklung neuer Medikamente oder Therapien genutzt werden, welche die Aktivität dieser Gene gezielt ausschalten oder so modifizieren, dass die Krankheit nicht ausbricht bzw. ein gutartiger Tumor nicht in ein bösartiges Stadium übertritt.

¹Gesamtheit der genetischen Information

²die angeborene Anfälligkeit des Organismus für Erkrankungen (vgl. [25], Pschyrembel, 1997, p. 355)

In einem ersten Schritt werden hierzu mit Hilfe von Genexpressionsanalysen auf „gene-by-gene Level“ (d.h. jedes einzelne Gen wird separat betrachtet) diejenigen Gene gesucht, die z.B. in gesundem und krankem Hautgewebe, oder in verschiedenen Typen von Tumorgewebe, eine stark unterschiedliche Genexpression, als Indikator für eine unterschiedliche Genaktivität, aufweisen. Diese krankheitsspezifischen Gene werden auch als *Kandidatengene* bezeichnet. In anderen Situationen ist man an Gruppen von Genen oder Patienten interessiert, die durch ein ähnliches Genexpressionsprofil charakterisiert sind.

Später sollen die in solchen Genexpressionsanalysen erzielten Ergebnisse mit bereits vorhandenem biologischem bzw. medizinischem Wissen über die Regulationsmechanismen der Gene derart kombiniert werden, dass die funktionellen Abhängigkeiten der Gene und deren Einfluss auf die Krankheitsentstehung ersichtlich werden.

Langfristig sollen die hierbei gewonnenen Erkenntnisse zur Entwicklung innovativer Medikamente führen, die zur Therapie von genetisch assoziierten oder bedingten Erkrankungen eingesetzt werden können.

Zunächst erfolgt die Durchführung von Genexpressionsstudien unter Verwendung traditioneller biotechnologischer Analyseverfahren wie Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ([24], Mullis et al., 1986, p. 263-273) oder Southern Blot ([32], Southern, 1975, p. 503-517). Hiermit können allerdings jeweils nur ein Gen oder einige wenige ausgesuchte Gene unter identischen experimentellen Bedingungen analysiert und damit insbesondere auch keine Interaktionen zwischen den Genen untersucht werden.

Heutzutage steht die Mitte der 90er Jahre etablierte Microarray-Technologie für die Durchführung von Genexpressionsanalysen zur Verfügung. Mittels dieser speziellen Technologie können erstmals die Genexpressionen mehrerer hundert oder tausend Gene in einem einzigen Experiment, unter gleich bleibenden Versuchsbedingungen, untersucht werden. Einen guten Überblick über die vielfältigen biologischen und technischen Aspekte von Microarray-Experimenten findet man bei Schena ([28], Schena, 2003) sowie in zahlreichen weiteren Monografien, welche sich mit der Analyse von Microarraydaten befassen (z.B. [33], Speed, 2003; [8], Draghici, 2003; [34], Wit und McClure, 2004).

Anstelle des Begriffes „Microarray“ werden häufig auch entweder die entsprechende Kurzform „Array“ oder der Ausdruck „Chip“ verwendet.

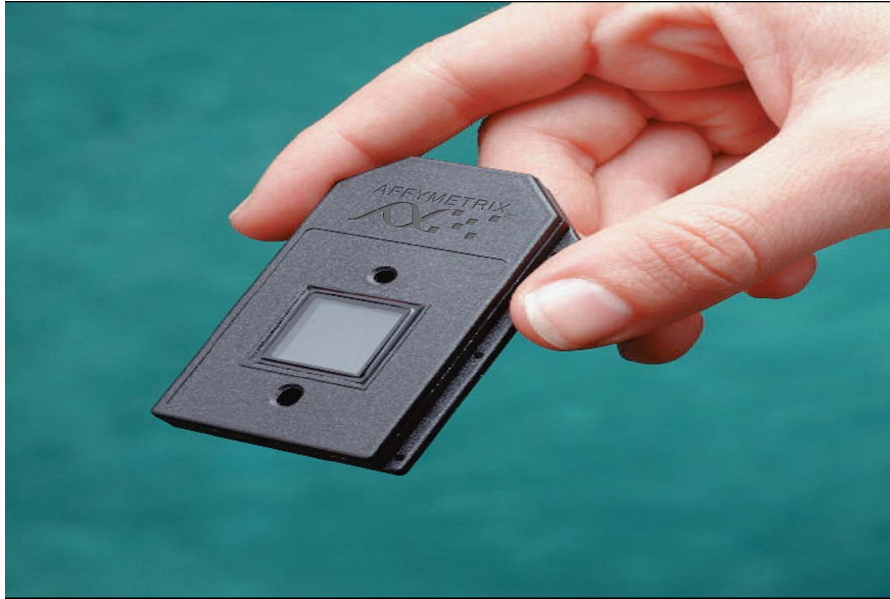


Abbildung 1.1: Beispiel eines Affymetrix-Chips

In der Praxis werden zwei Microarray-Technologien bevorzugt eingesetzt: einerseits die kommerziell vertriebenen einfarbigen Oligonukleotid³-Arrays ([23], Lockhart et al., 1996, p. 1675-1680) der Firma Affymetrix ([1], Affymetrix, 2000, www.affymetrix.com), zum anderen die nicht kommerziell erhältlichen Zwei-Farben-cDNA-Microarrays ([5], Brown und Botstein, 1999, p. 33-37). Abbildung 1.1 zeigt die Fotografie eines Affymetrix-Chips (Quelle: www.affymetrix.com).

Die wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Technologien sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst (vgl. [8], Draghici, 2003, p. 22).

³Bezeichnung für ein synthetisches DNA-Fragment mit definierter Sequenz, das als Gensonde oder Initiationsmolekül für die DNA-Polymerisation (z.B. bei der Polymerase-Kettenreaktion oder der reversen Transkription) dient (vgl. [25], Pschyrembel, 1997, p. 1153)

| Eigenschaft | Affymetrix-Chip | cDNA-Chip |
|-------------------------------------|--------------------------------|---|
| Einführung | 2000 | 1999 |
| Hersteller | Firma Affymetrix | nicht-kommerziell erhältlich |
| Material | Glas (Silikon) | Glas (Nylonmembran) |
| Anzahl Farbstoffe | ein Farbstoff | zwei Farbstoffe (grün [i.d.R. Cy3], rot [i.d.R. Cy5]) |
| Anzahl Versuchsbedingungen pro Chip | eine | zwei |
| Technik | Fotolithografie | Fluoreszenzmarkierung (oder Markierung durch radioaktive Strahlung) |
| Art der gespotteten Sequenzen | bekannt, synthetisch gewonnen | unbekannt, im Labor aus Proben extrahiert |
| Länge der DNA-Sequenzen | kurz (20-25 Nukleinsäuren) | lang (i.d.R. vollständige Gene) |
| Anzahl Sequenzen pro Chip | mehrere 10.000 Oligonukleotide | bis zu 25.000 Gene |
| Variabilität | niedrig | hoch |

Tabelle 1.1: Vergleich von Affymetrix-Technologie und cDNA-Technologie

Aufgrund der verwendeten Ein-Farben-Technologie kann auf jedem Affymetrix-Microarray jeweils nur eine der zu vergleichenden Versuchsbedingungen betrachtet werden. Im Unterschied hierzu ermöglicht die Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Technologie den direkten Vergleich zweier Versuchsbedingungen auf demselben Array (vgl. Tabelle 1.1).

Damit bieten Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente, gegenüber Experimenten mit Affymetrix-Chips, mehr Spielraum für den Einsatz von Methoden aus dem Bereich der optimalen statistischen Versuchsplanung. Dieses gesteigerte Interesse für die Versuchsplanung von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten spiegelt sich unter anderem darin wider, dass sich die meisten Autoren, die sich mit der statistischen Versuchsplanung von Microarray-Experimenten beschäftigen, auf die cDNA-Microarray-Technologie fokussieren (vgl. z.B. [10], Glonek und Solomon, 2004; [17], Kerr und Churchill, 2001; [18], Kerr und Churchill, 2001; [38], Yang und Speed, 2002).

Aus den obigen Überlegungen heraus werden in der vorliegenden Dissertation ausschließlich **Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente** betrachtet.

Ein cDNA-Microarray ist ein Stück Glas oder Plastik, auf das im Labor mit Hilfe eines speziellen Roboters eine bestimmte Anzahl von DNA-Fragmenten gedruckt wird („Spotting“). Diese DNA-Fragmente werden manchmal aus kurzen DNA-Sequenzen oder DNA-Klonen gewonnen, weitaus häufiger jedoch werden vollständige DNA-Sequenzen verschiedener Gene verwendet. Dabei variiert die Anzahl der auf das Array verteilten DNA-Fragmente in Abhängigkeit von der jeweils vorliegenden biologischen oder medizinischen Fragestellung. Um in den nachfolgenden Betrachtungen die Notation so einfach wie möglich zu halten, werden im Folgenden ausschließlich solche Experimente betrachtet, bei denen die DNA-Sequenzen einer bestimmten Anzahl von Genen auf mehrere Arrays gedruckt werden. Die Lokalisation eines speziellen Gens auf einem Array wird dabei als „Spot“ bezeichnet.

Jedes Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experiment besteht aus insgesamt N Arrays. Für die Durchführung des Experimentes auf einem einzelnen Array werden unter zwei unterschiedlichen Versuchsbedingungen jeweils eine Blut- oder Gewebeprobe gewonnen, beispielsweise Blut eines Diabetikers und eines Nichtdiabetikers oder gutartiges und bösartiges Tumorgewebe einer Brustkrebs-Patientin. Aus jeder dieser beiden Proben wird zunächst die DNA isoliert. Dieser DNA-Doppelstrang, auf dem die einzelnen Genabschnitte lokalisiert sind, wird anschließend in zwei Einzelstränge aufgespalten. Einer dieser Einzelstränge wird mittels Transkription⁴ zunächst in messenger-RNA (mRNA) umgeschrieben, die schließlich unter dem Einbau fluoreszierender Farbmoleküle in einen komplementären DNA-Einzelstrang (complementary DNA; cDNA) umgewandelt wird. Dabei werden für die beiden Proben, deren Gene hinsichtlich ihrer Expression verglichen werden sollen, zwei unterschiedliche fluoreszierende Farbstoffe verwendet. Eine der beiden Proben wird mit grüner Farbe markiert (hierfür wird in der Regel der fluoreszierende Farbstoff Cy3 verwendet), die andere Probe entsprechend mit roter Farbe (in der Regel mit dem fluoreszierenden Farbstoff Cy5). Die Mischung (im Verhältnis 1 : 1) der fluoreszenzmarkierten cDNA der beiden Proben wird auf das Array aufgetragen und mit einem weiteren Glasobjektträger luftdicht verschlossen, wobei sich die Mischung über das gesamte Array verteilt. Dieses geschlossene System wird für mehrere Stunden in eine Hybridisierungskammer gelegt, wo der Prozess der *Hybridisierung*⁵ stattfindet. Bei diesem Prozess sucht sich jeder

⁴Übertragung der in der DNA in einem Gen gespeicherten Information auf eine RNA (insbesondere messenger-RNA) (vgl. [25], Pschyrembel, 1997, p. 1590)

⁵molekularbiologische Technik zum Vergleich von Nukleotidsequenzen und für die Definition des genetischen Informationsgehaltes (vgl. [27], Roche, 1993, p. 775)

cDNA-Einzelstrang eines Gens der aufgetragenen Mischung seinen komplementären „gespotteten“ DNA-Einzelstrang (und damit den entsprechenden Spot auf dem Array) und dockt dort über die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen zwei komplementären Nucleotiden an. Insgesamt wird somit in jedem Spot des Array die zu der mit Hilfe des Roboters aufgedruckten DNA-Sequenz komplementäre cDNA-Sequenz der aufgetragenen Mischung gebunden; diese enthält eine gewisse Menge jedes der beiden Farbstoffe. Nicht hybridisierte cDNA wird ausgewaschen.

Im Anschluss wird das Array mit Laserlicht zweier unterschiedlicher Wellenlängen, die mit den Wellenlängen der beiden verwendeten Farbstoffe korrespondieren, bestrahlt und die jeweilige Photonenemission mit Hilfe eines speziellen Lasermikroskops gemessen („*Scanning*“). Hierbei absorbiert der entsprechende Farbstoff, welcher in der in einem bestimmten Spot gebundenen Probenmischung enthalten ist, einen gewissen Anteil der Energie des Laserlichtes. Die Stärke der Absorption hängt dabei wesentlich von der in dem jeweiligen Spot gebundenen Menge dieses Farbstoffes ab. Nicht absorbierte Energie wird freigesetzt und in ein digitales Farbsignal umgewandelt. Für jeden Spot eines Array resultieren somit zwei Farbsignale, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der mRNA-Menge und damit mit der Aktivität des entsprechenden Gens in den beiden untersuchten Proben stehen. Diese Farbsignale können, dem Farbspektrum des Lasers entsprechend, Werte zwischen 0 (keine Genaktivität) und 2^{16} (maximale Genaktivität) annehmen und werden in der Regel logarithmisch zur Basis 2 transformiert, um zumindest annähernd normalverteilte Daten zu erhalten. Als alternative Bezeichnungen für diese Genexpressionswerte werden häufig die Begriffe „Fluoreszenzintensitäten“ oder „Fluoreszenzintensitätswerte“ verwendet.

Durch Gegenüberstellung von grünem und rotem Farbsignal für einen bestimmten Spot kann die Expression des betreffenden Gens zwischen den beiden Proben, und damit zwischen den beiden auf diesem Array betrachteten Versuchsbedingungen, verglichen werden. Wäre die Expression unter beiden Versuchsbedingungen gleich stark, so wäre in beiden Proben (und damit in deren Mischung) sowohl die gleiche Menge an mRNA dieses Gens als auch dieselbe Menge an grünem und rotem Farbstoff vorhanden und man würde, unter idealen Versuchsbedingungen, für den entsprechenden Spot identische Farbsignale für die beiden Farbkanäle erwarten. Wäre umgekehrt allerdings die Expression eines Gens in der grün markierten Probe deutlich stärker als in der rot markierten Probe, so würde man für den entsprechenden Spot ein stärkeres Farbsignal für den grünen gegenüber dem roten Farbkanal erwarten.

Alle für ein bestimmtes Array ermittelten grünen bzw. roten Farbsignale werden in Form von zwei 16bit-Bildern auf einer Computerstation gespeichert. Dabei wird für jeden der beiden Farbkanäle ein separates Bild erstellt. Anschließend werden die gespeicherten digitalen Farbsignale mit Hilfe von Bildanalysesoftware quantifiziert; hierbei erhält man für jeden Pixel eines Bildes einen ganzzahligen Fluoreszenzintensitätswert zwischen 0 und 2^{16} . Diese Intensitätswerte können jedoch nicht direkt für die statistische Analyse verwendet werden, sondern müssen zuvor geeignet aufbereitet werden. Dieses „*Pre-Processing*“ setzt sich aus vier sukzessive durchzuführenden Arbeitsschritten zusammen: der *Bildanalyse*, der *Normalisierung*, der *Qualitätskontrolle* und der *Datentransformation*.

Im Rahmen der *Bildanalyse* (vgl. z.B. [8], Draghici, 2003, chapter 3.4; [34], Wit und McClure, 2004, chapter 4.1) wird zunächst, mit Hilfe manueller oder semi-manueller Techniken, für jeden Spot des Array die genaue Position des Spotzentrums ermittelt (*Adressierung*). Danach werden alle Farbpixel dem nächstgelegenen Spot (d.h. dem nächstgelegenen Spotzentrum) zugeordnet. Anschließend lassen sich die einzelnen Spots des Array klar voneinander abgrenzen.

Für jeden Spot des Array werden dann die einzelnen Farbpixel in Vordergrundpixel (spezifische Hybridisierung) und Hintergrundpixel (unspezifische Hybridisierung) klassifiziert (*Segmentierung*). Im nächsten Schritt werden die Fluoreszenzintensitätswerte aller Vordergrund- bzw. Hintergrundpixel eines Spots zu jeweils einem Wert zusammengefasst (*Signalextraktion*), z.B. durch Mittelwertbildung oder Berechnung des Median. Abschließend wird das „mittlere“ Hintergrundsignal durch Subtraktion vom „mittleren“ Vordergrundsignal eliminiert (*Hintergrundkorrektur*).

Im Unterschied hierzu zielt der Prozess der *Normalisierung* auf die Eliminierung der durch unterschiedliche Quellen (z.B. Arrayproduktion, Hybridisierung, „Scanning“) hervorgerufenen systematischen technischen Variabilität ab. Diese technische Variabilität wird von mehreren Autoren beschrieben (vgl. z.B. [8], Draghici, 2003, chapter 2.5).

Die Normalisierung setzt sich zusammen aus den Schritten *Skalierung* und *Zentrierung*, kann global oder intensitätsabhängig durchgeführt werden und erfolgt separat für jeden der beiden Farbkanäle. Des Weiteren wird im Wesentlichen differenziert zwischen *Normalisierung innerhalb desselben Array* („*within-slide normalization*“), die unter anderem auf eine Beseitigung von Spoteffekt und Farbeffekt abzielt, und *Normalisierung zwischen den Arrays* („*cross-slide normalization*“), mittels welcher insbesondere der Arrayeffekt eliminiert werden soll.

Details zu den einzelnen Normalisierungsverfahren sind unter anderem bei Yang et al. ([39], Yang et al., 2002) und bei Wit und McClure ([34], Wit und McClure, 2004, chapter 4.1 und 4.2) zu finden.

Mittels der *Qualitätskontrolle* (vgl. z.B. [34], Wit und McClure, 2004, chapter 5) sollen Spots oder Arrays geringer Qualität, verursacht beispielsweise durch Kratzer oder Artefakte auf dem Chip, über die Berechnung geeigneter Qualitätsmaße (z.B. Signal-to-Noise Ratio) identifiziert werden. Diese Spots oder Arrays werden dann von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Im letzten Arbeitsschritt wird häufig der Quotient der bei der Bildanalyse resultierenden zwei „mittleren“ Farbsignale pro Spot gebildet und wiederum logarithmisch zur Basis 2 transformiert. Die dabei resultierende Größe

$$LR = \log_2 \left[\frac{\text{mittlere Genexpression (grün)}}{\text{mittlere Genexpression (rot)}} \right] \quad (1.1)$$

wird im Folgenden als „Log ratio“ (Log-Quotient) bezeichnet.

Diese *Datentransformation* vereinfacht die Interpretation der ermittelten Genexpressionswerte. Ein LR von '+1' entspricht zum Beispiel einer zweimal so starken Expression des betrachteten Gens in der grün gefärbten Probe (gegenüber der rot markierten Probe), ein Wert von '-1' deutet entsprechend auf eine doppelt so starke Expression in der mit rot gefärbten Probe (gegenüber der grün markierten Probe) hin. Ein LR von '0' hingegen bedeutet, dass das betreffende Gen in beiden Proben gleich stark exprimiert ist.

Der detaillierte Ablauf eines Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimentes kann unter anderem bei Wit und McClure nachgelesen werden ([34], Wit und McClure, 2004, chapter 2) und ist für ein einzelnes Array in Abbildung 1.2 (Quelle: [9], Duggan et al., 1999) veranschaulicht.

Üblicherweise werden die nach der Durchführung des „Pre-Processing“ zur Verfügung stehenden Genexpressionsdaten in einer $H \times N$ Datenmatrix zusammengefasst, welche die Ausgangsbasis für die sich anschließende statistische Analyse bildet. Hierbei steht H für die Anzahl der Gene sowie N für die Anzahl der durchgeführten Arrays.

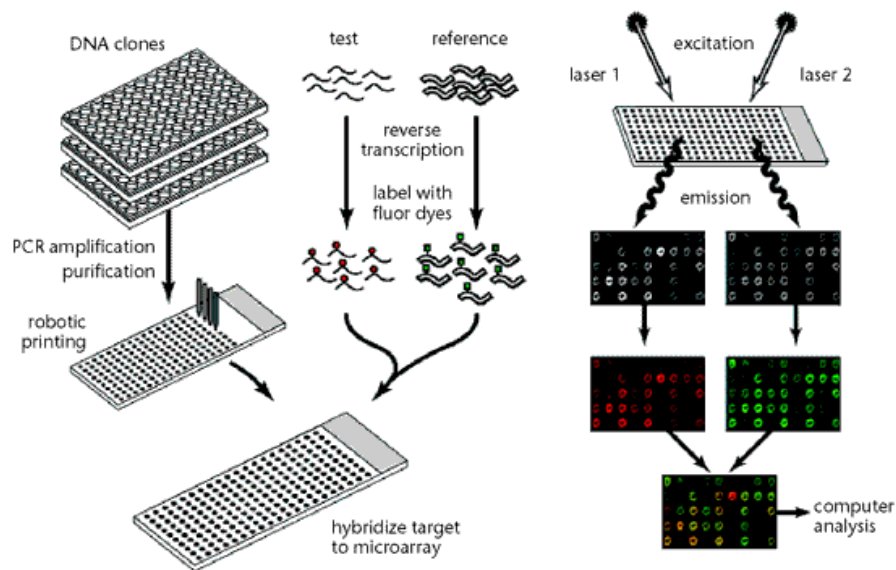


Abbildung 1.2: Ablauf eines Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimentes

Abhängig von der konkreten praktischen Fragestellung des durchgeführten Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimentes erfolgt die statistische Analyse der Genexpressionsdatensmatrix zunächst häufig über klassische parametrische oder nichtparametrische Zweistichprobentestverfahren, Bayes-Verfahren, Methoden der Zeitreihenanalyse oder multivariate statistische Analyseverfahren (z.B. Clusteranalyse, Diskriminanzanalyse, Neuronale Netze). Einen Überblick über einige der gängigsten Standardanalysetechniken für cDNA-Microarraydaten findet man bei Draghici ([8], Draghici, 2003, chapter 6, 9-11 und 13). Spezielle Probleme, die bei der statistischen Auswertung in angemessener Weise berücksichtigt werden müssen, bereiten auf der einen Seite die vielfältigen technisch bedingten Variationsquellen. Deren Effekte lassen sich auch durch das „Pre-Processing“ in der Regel nicht vollständig eliminieren und können somit einen bedeutenden Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Analyse ausüben. Auf der anderen Seite resultiert die deutlich größere Anzahl von Parametern (Gene) im Verhältnis zur Zahl der Beobachtungseinheiten (Arrays) in einer hochgradig multiplen Testproblematik.

Um den Einflüssen technisch verursachter Variabilität auf die Ergebnisse der statistischen Auswertung in adäquater Weise Rechnung zu tragen, haben Kerr et al. erstmals varianzanalytische Modelle zur statistischen Analyse von cDNA-Microarraydaten vorgeschlagen

([16], Kerr et al., 2000). Diese sind in den letzten fünf Jahren in vielfältiger Weise weiterentwickelt worden (vgl. z.B. [17], Kerr und Churchill, 2001; [19], Kerr, 2003; [36], Wolfinger et al., 2001; [21], Landgrebe et al., 2006) und unterscheiden sich insbesondere in der Art und Anzahl der modellierten Haupt- und Interaktionseffekte (feste vs. zufällige Effekte), im modellierten Response (einzelne logarithmisch transformierte Fluoreszenzintensitätswerte vs. Log ratios der in beiden Farbkanälen ermittelten Fluoreszenzintensitäten) sowie darin, ob ein globales Modell an alle Daten oder separate Modelle für die Daten der einzelnen Gene angepasst werden.

Wolfinger et al. modellieren den Arrayeffekt als zufällig, ausgehend von der Annahme, dass die verwendeten Arrays zufällig aus einer Serie zuvor produzierter Arrays gezogen werden ([36], Wolfinger et al., 2001). Darüber hinaus schlagen sie ein Zwei-Phasen-Modell für die statistische Analyse vor. Hierbei zielt das erste Modell auf die Eliminierung unerwünschter technischer Variation ab, während das zweite Modell, angepasst auf die Residuen des ersten Modells, verwendet wird, um zu inferentiellen Aussagen zu gelangen.

Landgrebe et al. passen für jedes der Gene ein separates lineares Modell mit festen Effekten an die für dieses Gen ermittelten Log ratios der gemessenen Fluoreszenzintensitätswerte an ([21], Landgrebe et al., 2006). Durch eine geringfügige Modifikation dieses Modells kann erstmals neben dem Farbeffekt und dem Behandlungseffekt auch der Effekt verschiedener Zelllinien, aus denen cDNA für die Durchführung der Experimente gewonnen wird, sowie der Interaktionseffekt zwischen Behandlungen und Zelllinien analysiert werden. Anstelle der Zelllinie kann in diesem Modell auch ein beliebiger anderer Faktor (z.B. Geschlecht, Gewebetyp, Mausstamm) verwendet werden.

Ein Beispiel für ein solches dreifaktorielles Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experiment ist eine Studie, in der die Genexpression im Lebergewebe von $N = 12$ Mäusen aus $K = 3$ Mausstämmen (ein gallensteinempfindlicher Stamm [Pera], zwei verschiedene gallensteinresistente Stämme [DBA, I]) unter $L = 2$ unterschiedlichen Diäten (fettarm, fettreich) verglichen wird (vgl. [7], Churchill, 2002). Das Hauptinteresse dieser Studie besteht im Vergleich der Effektivität der beiden Diäten sowie in der Untersuchung des Vorliegens von Interaktionseffekten zwischen der Art der Mausstämmen und den verabreichten Diäten.

Auch in allgemeineren Situationen konzentriert man sich zumeist auf die Untersuchung, ob ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt und ob dieser von der verwendeten Zelllinie abhängt.

Im Unterschied hierzu ist die statistische Analyse der Auswirkungen der beiden unterschiedlichen Farbstoffe auf die Log ratios der ermittelten Fluoreszenzintensitäten für den Biologen nicht von Interesse. Auch die statistische Auswertung des Haupteffektes der Zelllinie spielt in den meisten Fällen nur eine untergeordnete Rolle.

Aufgrund der obigen Ausführungen fokussiert sich die statistische Versuchsplanung dreifaktorieller Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente mit N Arrays, 2 Farben, $K \geq 2$ Zelllinien und $L \geq 2$ Behandlungen auf die Konstruktion effizienter Designs zur Schätzung des Haupteffektes des Faktors „Behandlung“ sowie des Interaktionseffektes zwischen den beiden Faktoren „Behandlung“ und „Zelllinie“.

Da die Durchführung von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten aufgrund der aufwändigen Technologie mit immensen Kosten verbunden ist, rücken Fragen hinsichtlich der Wahl optimierter Versuchsanlagen zunehmend in den Fokus im Rahmen der Planung dieser Experimente. Hierbei spielen nicht nur biologische, chemische und technologische Aspekte eine wichtige Rolle, sondern insbesondere auch die Methoden der **optimalen statistischen Versuchsplanung**.

Die Zielsetzung einer aus statistischer Sicht optimalen Versuchsplanung besteht in der Bereitstellung von Versuchsanlagen, die eine unverzerrte und möglichst effiziente, d.h. varianzminimierte, Schätzung der interessierenden Modellparameter des unterstellten statistischen Modells ermöglichen. Für die praktische Durchführung von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten lässt sich hierdurch einerseits eine höhere Verlässlichkeit der getroffenen Aussagen gewährleisten, andererseits kann die Anzahl der Arrays, die zur Erzielung dieser Präzision benötigt werden, in manchen Situationen deutlich gesenkt werden. Eine solche Reduzierung der Anzahl der benötigten Arrays lässt einen Zeitgewinn bei der praktischen Durchführung dieser Experimente und damit die Einsparung finanzieller Ressourcen erwarten.

Optimale Versuchspläne für Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente können aus der Klasse der balancierten unvollständigen Blockpläne, mit Blöcken der Blocklänge zwei, gewählt werden. Hierbei repräsentiert jedes einzelne Array einen separaten Block des Experimentes. Die Unvollständigkeit dieser Blockanlagen wird dadurch verursacht, dass aufgrund der verwendeten Zwei-Farben-Technologie in jedem der Blöcke lediglich zwei Versuchsbedingungen miteinander verglichen werden können. Damit lassen sich die hier betrachteten speziellen Blockpläne durch zwei verschiedene Blockfaktoren beschreiben, „Versuchsbedingung“ und „Farbe“.

Darüber hinaus spielen hier optimale Blockpläne, welche die Varianz der Schätzung des vollständigen Parametervektors des unterstellten Modells minimieren, nur eine untergeordnete Rolle. Vielmehr ist man an der Konstruktion optimaler Blockanlagen zur Schätzung besonderer, in Abhängigkeit der jeweiligen speziellen biologischen Fragestellung formulierter, **linearer Kontraste** interessiert.

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, Ergebnisse zu optimalen unvollständigen Blockplänen für die zuvor beschriebene spezielle dreifaktorielle Designsituation von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten, mit N Arrays, 2 Farben, $K \geq 2$ Zelllinien sowie $L \geq 2$ Behandlungen, herzuleiten.

Explizit werden **ϕ_p -optimale Versuchspläne** ([26], Pukelsheim, 1993, p. 138-141) angegeben, unter denen

- 1) lineare Kontraste der *Behandlungseffekte* von L Behandlungen ,
- 2) lineare Kontraste der *Interaktionseffekte* von L Behandlungen und K Zelllinien ,
- 3) lineare Kontraste der *Behandlungseffekte* von L Behandlungen und der *Interaktionseffekte* von L Behandlungen und K Zelllinien

im **Landgrebe-Modell** unverzerrt und mit maximaler Präzision geschätzt werden können.

Zusätzlich werden der Parametervektor des Landgrebe-Modells sowie der Vektor aller Kombinationseffekte von Behandlungen und Zelllinien untersucht.

Der Nachweis der ϕ_p -Optimalität wird unter Verwendung einer generalisierten Form der von Pukelsheim vorgeschlagenen **Äquivalenztheoreme** ([26], Pukelsheim, 1993, p. 180-182 und p. 205) geführt. Von besonderem Interesse ist hier die Konstruktion A -, D -, T - und E -optimaler Designs.

Um eine möglichst hohe Flexibilität und Generalisierbarkeit der gefundenen optimalen Pläne zu gewährleisten, sind die durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen weder auf bestimmte Subklassen von Designs noch auf bestimmte Anzahlen von Arrays, Zelllinien und Behandlungen beschränkt. Zusätzlich wird die Robustheit der konstruierten optimalen Versuchsanlagen gegenüber der Wahl des Optimalitätskriteriums diskutiert.

In *Kapitel 2* wird das unterstellte statistische Modell formuliert. Anschließend werden die zum Nachweis der ϕ_p -Optimalität benötigten Notationen und Definitionen eingeführt sowie die Äquivalenztheoreme in der von Pukelsheim vorgeschlagenen generalisierten Form angegeben.

In *Kapitel 3* werden die in dieser Arbeit betrachteten linearen Kontraste sowie die gefundenen ϕ_p -optimalen Designs in allgemeiner Form dargestellt. Weiterhin werden wichtige Eigenschaften dieser Kontraste und optimalen Versuchsanlagen herausgearbeitet. Schließlich werden die bei den durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen erzielten Ergebnisse zusammengefasst und bewiesen.

In *Kapitel 4* folgt eine ausführliche Diskussion der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse.

Kapitel 5 fasst die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammen und führt, als Ausblick auf zukünftige Forschungsaktivitäten, weitere interessante, bisher noch unbeantwortete Fragestellungen im Rahmen der optimalen Versuchsplanung faktorieller Zweifarben-cDNA-Microarray-Experimente auf.

Kapitel 2

Grundlagen der Optimalitätsuntersuchungen

In der vorliegenden Arbeit werden ϕ_p -optimale Versuchsanlagen für dreifaktorielle Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente konstruiert. Als Ergebnis dieser Optimalitätsuntersuchungen resultieren optimale unvollständige Blockpläne mit Blöcken der Blocklänge zwei. Unter diesen Designs können spezielle lineare Kontraste des Parametervektors eines für das vorliegende Optimierungsproblem adäquat gewählten linearen Modells unverzerrt und minimalvariant geschätzt werden.

Hier werden ausschließlich *genspezifische lineare Modelle* betrachtet, d.h. für jedes der untersuchten Gene wird ein separates lineares Modell an die für dieses Gen ermittelten Fluoreszenzintensitäten angepasst. Aus dieser Klasse von Modellen wird für die in der vorliegenden Dissertation durchgeführten Optimierungen ein spezielles, auf Landgrebe et al. zurückgehendes, Modell ausgewählt ([21], Landgrebe et al., 2006).

Das *Landgrebe-Modell* wird im folgenden Abschnitt vorgestellt.

2.1 Das statistische Modell

Das Hauptziel bei der Durchführung von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten besteht in der Identifikation von Kandidatengenen, die für den Ausbruch einer bestimmten Erkrankung verantwortlich gemacht werden können. Darunter versteht man diejenigen Gene, deren Expression sich statistisch signifikant zwischen den zu vergleichenden Versuchsbedingungen unterscheidet. Bei diesen Genen liegt somit ein statistisch signifikanter

Effekt der Versuchsbedingungen auf die gemessenen Fluoreszenzintensitäten vor. Darüber hinaus sollten die Effekte derjenigen Variationsquellen, welche die stärksten Einflüsse auf diese Fluoreszenzintensitätswerte ausüben, in das unterstellte lineare Modell aufgenommen werden.

Unter den zahlreichen technologischen Besonderheiten, welche für die Variabilität der gemessenen Intensitätswerte mitverantwortlich gemacht werden können (vgl. [8], Draghici, 2003, chapter 2.5), sind die größten Unterschiede in den Messungen der Fluoreszenzwerte eines Gens zwischen verschiedenen Arrays (Arrayeffekt) sowie zwischen den beiden Farbstoffen (Farbeffekt) zu erwarten. Die Tatsache, dass die Einflüsse dieser Variationsquellen auch mit Hilfe der Normalisierung nicht vollständig eliminiert werden können, bedingt die Berücksichtigung von Arrayeffekten und Farbeffekten bei der Modellierung der logarithmisch transformierten Fluoreszenzintensitätswerte.

Insgesamt führen die obigen Überlegungen zu dem folgenden linearen Modell mit festen Effekten ([19], Kerr, 2003):

$$\tilde{y}_{ijch} = \mu_h + \lambda_{ih} + \delta_{jh} + \tau_{ch} + \eta_{ijch} . \quad (2.1)$$

Hierbei ist

$$\tilde{y}_{ijch} := \log_2(y_{ijch}) \quad (2.2)$$

die logarithmisch (zur Basis 2) transformierte Fluoreszenzintensität für Gen h auf Array i im Farbkanal j , in dem die Versuchsbedingung c untersucht wurde (dabei wird unterstellt, dass die gemessenen Intensitätswerte das „Pre-Processing“ vor der Modellanpassung bereits vollständig durchlaufen haben, vgl. Kapitel 1). Mit μ_h sei das Mittel in Bezug auf Gen h ($h = 1, \dots, H$), mit λ_{ih} der feste Effekt von Array i ($i = 1, \dots, N$) für Gen h , mit δ_{jh} der feste Effekt von Farbe j ($j = 1, 2$)¹ für Gen h sowie mit τ_{ch} der feste Effekt von Versuchsbedingung c ($c \in \{1, \dots, C\}$) in Bezug auf Gen h bezeichnet. Die Terme η_{ijch} sind additive zufällige Fehlerterme mit $E(\eta_{ijch}) = 0$ sowie $Var(\eta_{ijch}) = \tilde{\sigma}^2$.

¹verwendete Konvention: $j = 1 \hat{=}$ grün (Cy3), $j = 2 \hat{=}$ rot (Cy5)

Kerr unterstellt zusätzlich, dass die Fehlerterme η_{ijch} voneinander unabhängig sind ([19], Kerr, 2003). Diese Annahme ist allerdings nicht zutreffend, da die Fehlerterme η_{i1ch} und $\eta_{i2c'h}$ mit Messungen der Fluoreszenzintensitätswerte auf demselben Array i (bei Verwendung verschiedener Farbstoffe ($j = 1, 2$) sowie unterschiedlicher Behandlungen (c, c')) korrespondieren und damit als miteinander korreliert betrachtet werden müssen.

Das Modell (2.1) kann durch die zusätzliche Berücksichtigung eines Sequenzeffektes ξ_s ($s = 1, \dots, S$) erweitert werden. Dieser Sequenzeffekt beurteilt, ob die auf einem Array verwendete 2er-Sequenz (2er-Block) von Versuchsbedingungen (vgl. Abbildung 1.2) einen besonderen Einfluss auf die für dieses Array erzielten Fluoreszenzintensitätswerte ausübt (gegenüber anderen möglichen Sequenzen). Jede dieser Sequenzen repräsentiert eine mögliche Kombination von 2 der insgesamt C Versuchsbedingungen, wobei prinzipiell auch die Verwendung derselben Bedingung in beiden Farbkanälen des Array erlaubt ist. Diese Sequenzen müssen allerdings als nicht-informativ gewertet werden, da die Analyse des Farbeffektes keine relevante biologische Fragestellung darstellt. Es können insgesamt $S = C^2$ unterschiedliche Sequenzen auftreten.

Ein konkretes Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experiment mit N Arrays besteht aus einer Abfolge dieser S Sequenzen, wobei die Sequenz s ($s = 1, \dots, S$) insgesamt N_s mal wiederholt wird, d.h.

$$\sum_{s=1}^S N_s = N, \quad 0 \leq N_s \leq N.$$

Beispiel 2.1

Die $S = 16$ verschiedenen Sequenzen eines Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimentes mit $C = 4$ unterschiedlichen Versuchsbedingungen (1,2,3,4) werden in der Abbildung 2.1 veranschaulicht.

Die Sequenzen 1, 6, 11 und 16 entsprechen nicht-informativen Versuchsanordnungen im Sinne der interessierenden linearen Kontraste.

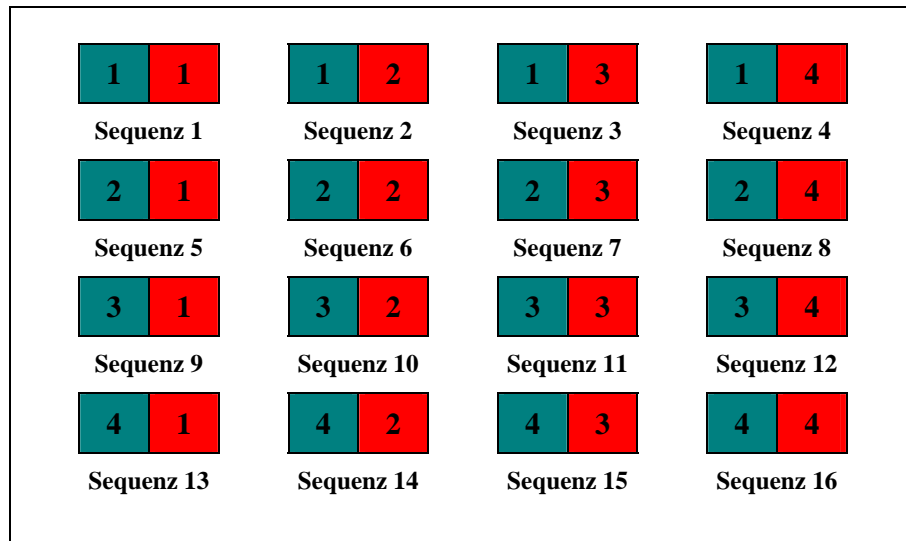


Abbildung 2.1: Darstellung der möglichen Sequenzen für $C = 4$ Versuchsbedingungen

Weiterhin könnte zusätzlich noch ein Carry-Over- oder Nachbarschaftseffekt (vgl. z.B. [30], Senn, 1993) im Modell (2.1) berücksichtigt werden. Dieser reflektiert, bezogen auf Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente, inwiefern die bei Verwendung des grünen (roten) Farbkanals erzielten Effekte auf den roten (grünen) Farbkanal nachwirken („Carry-Over“). Das Vorliegen von Carry-Over-Effekten lässt sich hier jedoch aufgrund der Tatsache, dass die beiden Farbstoffe in derselben Mischung auf das Array aufgetragen werden (vgl. Kapitel 1) und damit nicht getrennt voneinander betrachtet werden können, nicht abschließend beurteilen. Daher bleiben Carry-Over-Effekte im unterstellten Modell unberücksichtigt.

Unterdrückt man im Modell (2.1) den nicht-informativen Genindex h , so ergibt sich mit den obigen Ausführungen das gegenüber Modell (2.1) erweiterte Modell

$$\tilde{y}_{isjc} = \mu + \lambda_i + \xi_s + \delta_j + \tau_c + \tilde{\epsilon}_{isjc} . \quad (2.3)$$

Dabei ist \tilde{y}_{isjc} ($i = 1, \dots, N$; $s \in \tilde{S}$, $\tilde{S} := \{1, \dots, S\}$; $j = 1, 2$; $c \in \tilde{C}$, $\tilde{C} := \{1, \dots, C\}$) analog zu Modell (2.1) definiert, wobei hier gegenüber Modell (2.1) zusätzlich die wichtige Information indiziert wird, dass auf dem Array i die Sequenz s verwendet wird. Entsprechend beschreibt ξ_s den festen Effekt der Sequenz s . Die Parameter μ , λ_i , δ_j und τ_c sind ebenfalls analog zu Modell (2.1) definiert. Die zufälligen Fehlerterme $\tilde{\epsilon}_{isjc}$ sind wiederum voneinander abhängig und verteilt mit $E(\tilde{\epsilon}_{isjc}) = 0$ sowie $Var(\tilde{\epsilon}_{isjc}) = \sigma_\epsilon^2$.

Sei $\tilde{\mathbf{y}}$ der $2N$ -dimensionale Vektor der \log_2 -transformierten Intensitätswerte des betrachteten Gens auf den N Arrays sowie $\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}$ der zugehörige $2N$ -dimensionale Residualvektor des Modells (2.3) mit

$$E(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) = \mathbf{0}_{2N} \quad (2.4)$$

und

$$Var(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) = \mathbf{I}_N \otimes \boldsymbol{\Sigma} \quad , \quad \boldsymbol{\Sigma} := \begin{bmatrix} \sigma_\epsilon^2 & \rho\sigma_\epsilon^2 \\ \rho\sigma_\epsilon^2 & \sigma_\epsilon^2 \end{bmatrix} . \quad (2.5)$$

Dabei ist $\boldsymbol{\Sigma}$ die (über alle N Arrays als konstant angenommene) Varianz-Kovarianz-Matrix derjenigen beiden Fehlerterme aus dem Modell (2.3), die mit demselben Array korrespondieren; ρ sei die zugehörige Korrelation dieser beiden Fehlerterme. Die Matrix $\mathbf{I}_N = \text{diag}\{1, \dots, 1\} \in \mathcal{R}^N$ ist die N -dimensionale Einheitsmatrix, der Ausdruck $\mathbf{A} \otimes \mathbf{B}$ charakterisiert das Kronecker-Produkt der beiden Matrizen \mathbf{A} und \mathbf{B} ([29], Searle, 1982, chapter 10.7). Gemäß (2.5) werden dabei die auf verschiedenen Arrays ermittelten Intensitätswerte eines Gens als paarweise unkorreliert angenommen.

Die Anordnung der Elemente von $\tilde{\mathbf{y}}$ folgt der Nummerierung der Arrays; für jedes Array wird zunächst der Messwert im grünen Farbkanal ($j = 1$), erzielt unter Versuchsbedingung c , und anschließend der unter Bedingung c' ermittelte Messwert im roten Farbkanal ($j = 2$) angegeben. Beispielsweise hat der Responsevektor im Modell (2.3) für $N = 3$ Arrays die Form

$$\tilde{\mathbf{y}} = [\tilde{y}_{1s1c}, \tilde{y}_{1s2c'}, \tilde{y}_{2s1c}, \tilde{y}_{2s2c'}, \tilde{y}_{3s1c}, \tilde{y}_{3s2c'}]^T$$

(hierbei sei unterstellt, dass auf allen drei Arrays dieselbe Sequenz s betrachtet wird, in der die beiden Versuchsbedingungen c und c' miteinander verglichen werden).

Der Vektor $\tilde{\epsilon}$ ist in analoger Weise angeordnet.

Sei ferner

$$\tilde{\theta} := \begin{bmatrix} \theta^* \\ \theta \end{bmatrix} \in \mathcal{R}^{(N+S+1)+(C+2)} \quad (2.6)$$

mit

$$\theta^* = [\mu, \lambda_1, \dots, \lambda_N, \xi_1, \dots, \xi_S]^T \quad (2.7)$$

und

$$\theta = [\delta_1, \delta_2, \tau_1, \dots, \tau_C]^T \quad (2.8)$$

der Parametervektor, der sämtliche Modellparameter von Modell (2.3) enthält. Die mit $\tilde{\theta}$ korrespondierende konkrete $2N \times (N + S + C + 3)$ Designmatrix $\tilde{\mathbf{X}}$ lässt sich analog zu den obigen Betrachtungen wie folgt partitionieren:

$$\tilde{\mathbf{X}} = \left[\mathbf{1}_{2N} \mid \mathbf{I}_N \otimes \mathbf{1}_2 \mid \mathbf{W} \otimes \mathbf{1}_2 \mid \mathbf{1}_N \otimes \mathbf{I}_2 \mid \mathbf{R} \right] \quad (2.9)$$

Dabei ist

$$\mathbf{W} := \begin{bmatrix} w_{11} & \cdots & w_{1S} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{N1} & \cdots & w_{NS} \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

die $(N \times S)$ Matrix, die für jedes von N Arrays beschreibt, welche der S Sequenzen auf diesem Array verwendet wurde. Die Einträge $\{w_{is}\}$ der Matrix \mathbf{W} lassen sich für $i = 1, \dots, N$ sowie für $s = 1, \dots, S$ wie folgt darstellen:

$$w_{is} := \begin{cases} 1, & \text{falls Sequenz } s \text{ auf Array } i \text{ verwendet wurde} \\ 0, & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.11)$$

Die $(2N \times C)$ Matrix

$$\mathbf{R} := \begin{bmatrix} r_{111} & r_{112} & \cdots & r_{11C} \\ r_{121} & r_{122} & \cdots & r_{12C} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ r_{N11} & r_{N12} & \cdots & r_{N1C} \\ r_{N21} & r_{N22} & \cdots & r_{N2C} \end{bmatrix} \quad (2.12)$$

ist auf entsprechende Weise definiert. Die Einträge $\{r_{ijc}\}$ dieser Matrix spezifizieren für jeden der $2N$ gemessenen Intensitätswerte des betrachteten Gens, unter welcher der C Versuchsbedingungen er erhoben wurde.

Explizit ergibt sich für $i = 1, \dots, N$; $j = 1, 2$; $c = 1, \dots, C$:

$$r_{ijc} := \begin{cases} 1, & \text{falls auf Array } i \text{ im Farbkanal } j \text{ die Bedingung } c \text{ verwendet wurde} \\ 0, & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.13)$$

Mit (2.4) - (2.13) lässt sich das Modell (2.3) in der üblichen Matrizennotation aufschreiben:

$$\tilde{\mathbf{y}} = \tilde{\mathbf{X}}\tilde{\boldsymbol{\theta}} + \tilde{\boldsymbol{\epsilon}}. \quad (2.14)$$

Multiplikation der Modellgleichung (2.14) mit der $(N \times 2N)$ Transformationsmatrix

$$\mathbf{T} = \mathbf{I}_N \otimes \begin{bmatrix} 1 & -1 \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

liefert:

$$\mathbf{T}\tilde{\mathbf{y}} = \mathbf{T}\tilde{\mathbf{X}}\tilde{\boldsymbol{\theta}} + \mathbf{T}\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}. \quad (2.16)$$

Dabei charakterisiert die Matrix \mathbf{T} den Intra-Blockvergleich, d.h. die Differenzen

$$\begin{aligned} z_i &:= \tilde{y}_{is(i)1c(i,1)} - \tilde{y}_{is(i)2c(i,2)} \\ &= \log_2 \left(y_{is(i)1c(i,1)} \right) - \log_2 \left(y_{is(i)2c(i,2)} \right) = \log_2 \left(\frac{y_{is(i)1c(i,1)}}{y_{is(i)2c(i,2)}} \right), \end{aligned} \quad (2.17)$$

$$s(i) \in \tilde{\mathcal{S}}, \quad c(i, j) \in \tilde{\mathcal{C}}, \quad i = 1, \dots, N, \quad j = 1, 2,$$

der für das betreffende Gen auf demselben Array erzielten (logarithmisch transformierten) Fluoreszenzintensitäten in den beiden Farbkanälen (vgl. (2.2)).

Bemerkung 2.1

In (2.17) bezeichnet $s(i)$ die auf dem Array i verwendete Sequenz sowie $c(i, j)$ die auf dem Array i mit dem Farbstoff j korrespondierende Behandlung ($i = 1, \dots, N$; $j = 1, 2$).

Sei

$$\mathbf{z} = [z_1, \dots, z_N]^T \quad (2.18)$$

der N -dimensionale Vektor der in (2.17) definierten Log ratios z_i des betrachteten Gens auf den N Arrays sowie

$$\boldsymbol{\epsilon} = [\epsilon_1, \dots, \epsilon_N]^T \quad (2.19)$$

der entsprechende N -dimensionale Vektor identisch und unabhängig verteilter zufälliger Fehlerterme

$$\epsilon_i := \tilde{\epsilon}_{is(i)1c(i,1)} - \tilde{\epsilon}_{is(i)2c(i,2)} \quad , \quad (2.20)$$

$$s(i) \in \tilde{S} \quad , \quad c(i, j) \in \tilde{C} \quad , \quad i = 1, \dots, N \quad , \quad j = 1, 2 \quad ,$$

mit

$$E(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{0}_N \quad (2.21)$$

und

$$\text{Var}(\boldsymbol{\epsilon}) = \sigma^2 \mathbf{I}_N \quad . \quad (2.22)$$

Mit der Transformationsmatrix \mathbf{T} aus (2.15), den Notationen (2.17)-(2.20) sowie den zuvor diskutierten Anordnungen von Responsevektor $\tilde{\mathbf{y}}$ und Residualvektor $\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}$ ergibt sich

$$\begin{aligned} \mathbf{T}\tilde{\mathbf{y}} &= \left[(\tilde{y}_{1s(1)1c(1,1)} - \tilde{y}_{1s(1)2c(1,2)}), \dots, (\tilde{y}_{Ns(N)1c(N,1)} - \tilde{y}_{Ns(N)2c(N,2)}) \right]^T \\ &= [z_1, \dots, z_N]^T = \mathbf{z} \end{aligned} \quad (2.23)$$

und in analoger Weise

$$\mathbf{T}\tilde{\boldsymbol{\epsilon}} = \boldsymbol{\epsilon} . \quad (2.24)$$

Ferner gilt mit (2.4) und (2.24)

$$E(\boldsymbol{\epsilon}) = E(\mathbf{T}\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) = \mathbf{T} E(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) = \mathbf{T} \cdot \mathbf{0}_{2N} = \mathbf{0}_N \quad (2.25)$$

(vgl. (2.21)) sowie mit (2.5), (2.15), (2.24) und

$$\sigma^2 := 2\sigma_\epsilon^2(1 - \rho)$$

für die Varianz-Kovarianz-Matrix von $\mathbf{T}\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}$:

$$\begin{aligned} \text{Var}(\boldsymbol{\epsilon}) &= \text{Var}(\mathbf{T}\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) = \mathbf{T} \text{Var}(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) \mathbf{T}^T \\ &= \left(\mathbf{I}_N \otimes \begin{bmatrix} 1 & -1 \end{bmatrix} \right) (\mathbf{I}_N \otimes \boldsymbol{\Sigma}) \left(\mathbf{I}_N \otimes \begin{bmatrix} 1 & -1 \end{bmatrix} \right)^T \\ &= \mathbf{I}_N \otimes \left\{ \begin{bmatrix} 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma_\epsilon^2 & \rho\sigma_\epsilon^2 \\ \rho\sigma_\epsilon^2 & \sigma_\epsilon^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \end{bmatrix} \right\} \\ &= \mathbf{I}_N \otimes \{2\sigma_\epsilon^2(1 - \rho)\} = \sigma^2 \mathbf{I}_N \end{aligned} \quad (2.26)$$

(vgl. (2.22)). Multiplikation der konkreten Designmatrix $\tilde{\mathbf{X}}$ aus (2.9) mit \mathbf{T} liefert

$$\begin{aligned} \mathbf{T}\tilde{\mathbf{X}} &= \left[\mathbf{T} \mathbf{1}_{2N} \mid \mathbf{T} (\mathbf{I}_N \otimes \mathbf{1}_2) \mid \mathbf{T} (\mathbf{W} \otimes \mathbf{1}_2) \mid \mathbf{T} (\mathbf{1}_N \otimes \mathbf{I}_2) \mid \mathbf{T} \mathbf{R} \right] \\ &= \left[\mathbf{0}_N \mid \mathbf{0}_{N \times N} \mid \mathbf{0}_{N \times S} \mid \mathbf{1}_N \mid -\mathbf{1}_N \mid \mathbf{T} \mathbf{R} \right] \\ &:= \left[\mathbf{0}_{N \times (N+S+1)} \mid \mathbf{X}^* \right] , \end{aligned} \quad (2.27)$$

wobei die partitionierte Matrix

$$\mathbf{X}^* := \left[\mathbf{1}_N \mid -\mathbf{1}_N \mid \mathbf{TR} \right] \quad (2.28)$$

mit $\text{Rang}(\mathbf{X}^*) < \min\{N, C + 2\}$ die $N \times (C + 2)$ Designmatrix eines konkreten Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimentes mit N Arrays, korrespondierend mit dem Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ aus (2.8), ist. Demzufolge beschreiben die ersten beiden Spalten von \mathbf{X}^* die festen Farbeffekte der beiden fluoreszierenden Farbstoffe, während die $(N \times C)$ Submatrix

$$\mathbf{TR} := \begin{bmatrix} (r_{111} - r_{121}) & \cdots & (r_{11C} - r_{12C}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ (r_{N11} - r_{N21}) & \cdots & (r_{N1C} - r_{N2C}) \end{bmatrix} \quad (2.29)$$

die festen Effekte der C Versuchsbedingungen charakterisiert. Aus der Definition der $\{r_{ijc}\}$ in (2.13) wird direkt ersichtlich, dass in jeder Zeile der Submatrix \mathbf{TR} der Designmatrix \mathbf{X}^* aus (2.28) je einmal der Wert '+1' (steht in der Spalte, die mit der grün ($j = 1$) gefärbten Versuchsbedingung c korrespondiert) bzw. '-1' (in der Spalte für die rot ($j = 2$) gefärbte Versuchsbedingung c') sowie $(C - 2)$ -mal der Wert '0' auftritt (vgl. Beispiel 3.1 und Beispiel 3.2, Kapitel 3.1).

Schließlich folgt mit (2.27) und (2.6):

$$\mathbf{T}\tilde{\mathbf{X}}\tilde{\boldsymbol{\theta}} = \left[\mathbf{0} \mid \mathbf{X}^* \right] \begin{bmatrix} \boldsymbol{\theta}^* \\ \boldsymbol{\theta} \end{bmatrix} = \mathbf{X}^*\boldsymbol{\theta}. \quad (2.30)$$

Insgesamt ergibt sich aus den Umformungen (2.23)-(2.26) sowie (2.30), dass unter Verwendung der Transformationsmatrix \mathbf{T} aus (2.15) die Transformation (2.16) des Modells (2.14) äquivalent ist zum Modell

$$\mathbf{z} = \mathbf{X}^*\boldsymbol{\theta} + \boldsymbol{\epsilon} \quad (2.31)$$

mit \mathbf{z} , \mathbf{X}^* , $\boldsymbol{\theta}$ und $\boldsymbol{\epsilon}$ definiert wie in (2.18), (2.28), (2.8) und (2.19) sowie $E(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{0}_N$ und $\text{Var}(\boldsymbol{\epsilon}) = \sigma^2\mathbf{I}_N$.

Das Modell (2.31) ist die Matrixschreibweise des im Aufsatz von Landgrebe et al. vorgeschlagenen linearen Modells mit festen Effekten für die Log ratios der auf insgesamt N Arrays gemessenen Fluoreszenzintensitäten des betrachteten Gens ([21], Landgrebe et al., 2006). Es beschreibt die Intra-block-Differenzen z_i (vgl. (2.17)) in Abhängigkeit der Farbdifferenzen $(\delta_1 - \delta_2)$ und der Versuchsbedingungen. Die N verschiedenen Blöcke werden hierbei durch die Lokalisationen des betrachteten Gens auf den N Arrays repräsentiert.

Bemerkung 2.2

Beim Übergang von Modell (2.14) zu Modell (2.31) geht offensichtlich Information verloren. Dieser Informationsverlust wird zum einen dadurch hervorgerufen, dass im Modell (2.31) die Anzahl der untersuchten Modellparameter ($C + 2$ Parameter) gegenüber dem Modell (2.14) ($N + S + C + 3$ Parameter) deutlich reduziert ist. Darüber hinaus können im Modell (2.31) gegenüber dem Modell (2.14) nur noch halb so viele Beobachtungen analysiert werden.

In Kapitel 3 werden ϕ_p -optimale Versuchspläne für das Schätzen spezieller linearer Kontraste $\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau}$ des Subvektors

$$\boldsymbol{\tau} := [\tau_1, \dots, \tau_C]^T$$

des Parametervektors $\boldsymbol{\theta}$ aus dem Modell (2.31) hergeleitet.

Im Folgenden wird gezeigt, dass trotz des oben beschriebenen Informationsverlustes jeder linear erwartungstreue Schätzer des linearen Kontrastes $\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau}$ im Modell (2.31) auch ein linear erwartungstreuer Schätzer für $\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau}$ im Modell (2.14) ist (und umgekehrt). Dieser Schätzer hat unter beiden Modellen dieselbe Varianz.

Der Responsevektor $\tilde{\mathbf{y}}$ aus dem Modell (2.14) lässt sich in der Form

$$\tilde{\mathbf{y}} := \begin{bmatrix} \mathbf{y}_1 \\ \mathbf{y}_2 \end{bmatrix}$$

partitionieren. Dabei enthält der Subvektor \mathbf{y}_1 die mit der grünen Farbe korrespondierenden logarithmierten Intensitätswerte und der Subvektor \mathbf{y}_2 die mit der roten Farbe korrespondierenden logarithmierten Intensitätswerte.

Mit dieser Umsortierung von $\tilde{\mathbf{y}}$ lässt sich das Modell (2.14) wie folgt aufschreiben:

$$\tilde{\mathbf{y}} = \mathbf{T}_C \boldsymbol{\tau} + \mathbf{D} \boldsymbol{\delta} + \mathbf{B} \boldsymbol{\beta} + \mathbf{A} \boldsymbol{\alpha} + \tilde{\boldsymbol{\epsilon}} \quad ,$$

$$E(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) = \mathbf{0}_{2N} \quad , \quad \text{Var}(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) = \begin{bmatrix} \sigma^2 \mathbf{I}_N & \rho \sigma^2 \mathbf{I}_N \\ \rho \sigma^2 \mathbf{I}_N & \sigma^2 \mathbf{I}_N \end{bmatrix} \quad . \quad (2.32)$$

Dabei ist

$$\boldsymbol{\tau} := [\tau_1, \dots, \tau_C]^T$$

der Vektor der Effekte der C Versuchsbedingungen,

$$\boldsymbol{\delta} := [\delta_1, \delta_2]^T$$

der Vektor der Farbeffekte,

$$\boldsymbol{\beta} := [\lambda_1, \dots, \lambda_N]^T$$

der Vektor der Arrayeffekte und

$$\boldsymbol{\alpha} := [\mu, \xi_1, \dots, \xi_S]^T$$

der Vektor aller übrigen im Modell (2.14) untersuchten Effekte.

Analog zu $\tilde{\mathbf{y}}$ lassen sich die mit diesen Vektoren einhergehenden Designmatrizen dann wie folgt partitionieren:

$$\mathbf{T}_C := \begin{bmatrix} \mathbf{T}_1 \\ \mathbf{T}_2 \end{bmatrix} \quad , \quad \mathbf{D} := \begin{bmatrix} \mathbf{1}_N & \mathbf{0}_N \\ \mathbf{0}_N & \mathbf{1}_N \end{bmatrix} \quad , \quad \mathbf{B} := \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N \\ \mathbf{I}_N \end{bmatrix} \quad \text{sowie}$$

$$\mathbf{A} := \begin{bmatrix} \mathbf{A}_1 \\ \mathbf{A}_1 \end{bmatrix} \quad , \quad \mathbf{A}_1 := \left[\mathbf{1}_N \mid \mathbf{W} \right] \quad ,$$

mit \mathbf{W} definiert wie in (2.10).

Im Unterschied zum Modell (2.14) betrachtet das reduzierte Modell (2.31) die Differenzen

$$\mathbf{z} := \mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2$$

der auf demselben Array ermittelten logarithmierten Intensitätswerte.

Sei

$$\tilde{\mathbf{T}}_C := \mathbf{T}_1 - \mathbf{T}_2 \quad , \quad \tilde{\mathbf{D}} := \begin{bmatrix} \mathbf{1}_N & | & -\mathbf{1}_N \end{bmatrix} \quad \text{sowie} \quad \boldsymbol{\epsilon} := \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \tilde{\boldsymbol{\epsilon}} \quad .$$

Damit, mit der Modellgleichung (2.32) sowie mit den Partitionierungen des Vektors $\tilde{\mathbf{y}}$ sowie der Matrizen \mathbf{T}_C , \mathbf{D} , \mathbf{B} und \mathbf{A} ergibt sich für die Differenzen \mathbf{z} :

$$\begin{aligned} \mathbf{z} = \mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2 &= \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{y}_1 \\ \mathbf{y}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \tilde{\mathbf{y}} \\ &= \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{T}_1 \\ \mathbf{T}_2 \end{bmatrix} \boldsymbol{\tau} + \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{1}_N & \mathbf{0}_N \\ \mathbf{0}_N & \mathbf{1}_N \end{bmatrix} \boldsymbol{\delta} \\ &+ \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N \\ \mathbf{I}_N \end{bmatrix} \boldsymbol{\beta} + \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{A}_1 \\ \mathbf{A}_1 \end{bmatrix} \boldsymbol{\alpha} + \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \tilde{\boldsymbol{\epsilon}} \\ &= (\mathbf{T}_1 - \mathbf{T}_2) \boldsymbol{\tau} + \begin{bmatrix} \mathbf{1}_N & | & -\mathbf{1}_N \end{bmatrix} \boldsymbol{\delta} + (\mathbf{I}_N - \mathbf{I}_N) \boldsymbol{\beta} + (\mathbf{A}_1 - \mathbf{A}_1) \boldsymbol{\alpha} + \boldsymbol{\epsilon} \\ &= \tilde{\mathbf{T}}_C \boldsymbol{\tau} + \tilde{\mathbf{D}} \boldsymbol{\delta} + \boldsymbol{\epsilon} \quad . \end{aligned} \tag{2.33}$$

Mit (2.32) ist $E(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{0}_N$ offensichtlich. Für die Varianz von $\boldsymbol{\epsilon}$ ergibt sich:

$$\begin{aligned} \text{Var}(\boldsymbol{\epsilon}) &= \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \text{Var}(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N \\ -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N & | & -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma^2 \mathbf{I}_N & \rho \sigma^2 \mathbf{I}_N \\ \rho \sigma^2 \mathbf{I}_N & \sigma^2 \mathbf{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N \\ -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left[(1 - \rho) \sigma^2 \mathbf{I}_N \mid (\rho - 1) \sigma^2 \mathbf{I}_N \right] \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N \\ -\mathbf{I}_N \end{bmatrix} \\
&= 2(1 - \rho) \sigma^2 \mathbf{I}_N \quad . \quad (2.34)
\end{aligned}$$

Mit (2.33) und (2.34) kann das Modell (2.32) in das reduzierte Modell

$$\mathbf{z} = \tilde{\mathbf{T}}_C \boldsymbol{\tau} + \tilde{\mathbf{D}} \boldsymbol{\delta} + \boldsymbol{\epsilon} \quad ,$$

$$E(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{0}_N \quad , \quad \text{Var}(\boldsymbol{\epsilon}) = 2(1 - \rho) \sigma^2 \mathbf{I}_N \quad (2.35)$$

überführt werden.

Sei nun $s(\tilde{\mathbf{y}})$ ein linear erwartungstreuer Schätzer für $\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau}$ im Modell (2.32). Dann lässt sich $s(\tilde{\mathbf{y}})$ schreiben als

$$s(\tilde{\mathbf{y}}) = \mathbf{u}^T \tilde{\mathbf{y}} \quad .$$

Mit (2.32) gilt dann für alle $\boldsymbol{\tau}, \boldsymbol{\delta}, \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\alpha}$ die folgende Gleichung:

$$\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau} = E[s(\tilde{\mathbf{y}})] = \mathbf{u}^T E(\tilde{\mathbf{y}}) = \mathbf{u}^T \mathbf{T}_C \boldsymbol{\tau} + \mathbf{u}^T \mathbf{D} \boldsymbol{\delta} + \mathbf{u}^T \mathbf{B} \boldsymbol{\beta} + \mathbf{u}^T \mathbf{A} \boldsymbol{\alpha} \quad . \quad (2.36)$$

Aus Gleichung (2.36) folgen unmittelbar die folgenden Bedingungen:

$$\mathbf{u}^T \mathbf{T}_C = \mathbf{l}^T \quad , \quad \mathbf{u}^T \mathbf{D} = \mathbf{0} \quad , \quad \mathbf{u}^T \mathbf{B} = \mathbf{0} \quad , \quad \mathbf{u}^T \mathbf{A} = \mathbf{0} \quad . \quad (2.37)$$

Sei der Vektor \mathbf{u} in der Form

$$\mathbf{u} := \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1 \\ \mathbf{u}_2 \end{bmatrix}$$

partitioniert. Dann gilt mit (2.37):

$$\mathbf{0} = \mathbf{u}^T \mathbf{B} = \left[\mathbf{u}_1^T \mid \mathbf{u}_2^T \right] \begin{bmatrix} \mathbf{I}_N \\ \mathbf{I}_N \end{bmatrix} = \mathbf{u}_1 + \mathbf{u}_2 \quad \Rightarrow \quad \mathbf{u}_2 = -\mathbf{u}_1 \quad . \quad (2.38)$$

Mit diesem Resultat ergibt sich für den linear erwartungstreuen Schätzer $s(\tilde{\mathbf{y}})$ im Modell (2.32) schließlich die Form

$$s(\tilde{\mathbf{y}}) = \mathbf{u}^T \tilde{\mathbf{y}} = \left[\mathbf{u}_1^T \mid -\mathbf{u}_1^T \right] \begin{bmatrix} \mathbf{y}_1 \\ \mathbf{y}_2 \end{bmatrix} = \mathbf{u}_1^T (\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2) = \mathbf{u}_1^T \mathbf{z} \quad . \quad (2.39)$$

Der für $\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau}$ im Modell (2.32) linear erwartungstreue Schätzer $s(\tilde{\mathbf{y}})$ lässt sich also als Linearkombination der Differenzen der Logarithmen der in den beiden Farbkanälen gemessenen Intensitätswerte schreiben.

Die Varianz von $s(\tilde{\mathbf{y}})$ ergibt sich im Modell (2.32) zu

$$\begin{aligned} \text{Var}[s(\tilde{\mathbf{y}})] &= \text{Var}[\mathbf{u}^T \tilde{\mathbf{y}}] = \mathbf{u}^T \text{Var}(\tilde{\mathbf{y}}) \mathbf{u} = \mathbf{u}^T \text{Var}(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) \mathbf{u} \\ &= \left[\mathbf{u}_1^T \mid -\mathbf{u}_1^T \right] \begin{bmatrix} \sigma^2 \mathbf{I}_N & \rho \sigma^2 \mathbf{I}_N \\ \rho \sigma^2 \mathbf{I}_N & \sigma^2 \mathbf{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1 \\ -\mathbf{u}_1 \end{bmatrix} \\ &= \left[(1 - \rho) \sigma^2 \mathbf{u}_1^T \mid (\rho - 1) \sigma^2 \mathbf{u}_1^T \right] \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1 \\ -\mathbf{u}_1 \end{bmatrix} \\ &= 2(1 - \rho) \sigma^2 \mathbf{u}_1^T \mathbf{u}_1 \quad . \end{aligned} \quad (2.40)$$

Definiere nun, ausgehend vom reduzierten Modell (2.35),

$$\tilde{s}(\mathbf{z}) = \mathbf{u}_1^T \mathbf{z} \quad .$$

Dann gilt wegen (2.37) und (2.38) im Modell (2.35):

$$\begin{aligned} E[\tilde{s}(\mathbf{z})] &= \mathbf{u}_1^T E(\mathbf{z}) = \mathbf{u}_1^T \tilde{\mathbf{T}}_C \boldsymbol{\tau} + \mathbf{u}_1^T \tilde{\mathbf{D}} \boldsymbol{\delta} \\ &= \mathbf{u}_1^T (\mathbf{T}_1 - \mathbf{T}_2) \boldsymbol{\tau} + \mathbf{u}_1^T \left[\mathbf{1}_N \mid -\mathbf{1}_N \right] \boldsymbol{\delta} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1^T & | & -\mathbf{u}_1^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{T}_1 \\ \mathbf{T}_2 \end{bmatrix} \boldsymbol{\tau} + \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1^T \mathbf{1}_N & | & -\mathbf{u}_1^T \mathbf{1}_N \end{bmatrix} \boldsymbol{\delta} \\
&= \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1^T & | & -\mathbf{u}_1^T \end{bmatrix} \mathbf{T}_C \boldsymbol{\tau} + \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1^T & | & -\mathbf{u}_1^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{1}_N & \mathbf{0}_N \\ \mathbf{0}_N & \mathbf{1}_N \end{bmatrix} \boldsymbol{\delta} \\
&= \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1^T & | & \mathbf{u}_2^T \end{bmatrix} \mathbf{T}_C \boldsymbol{\tau} + \begin{bmatrix} \mathbf{u}_1^T & | & \mathbf{u}_2^T \end{bmatrix} \mathbf{D} \boldsymbol{\delta} \\
&= \mathbf{u}^T \mathbf{T}_C \boldsymbol{\tau} + \mathbf{u}^T \mathbf{D} \boldsymbol{\delta} = \mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau} \quad . \tag{2.41}
\end{aligned}$$

Mit (2.36) und (2.41) gilt schließlich:

$$E[s(\tilde{\mathbf{y}})] = E[\tilde{s}(\mathbf{z})] = \mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau} \quad ,$$

d.h. der Ausdruck

$$s(\tilde{\mathbf{y}}) = \tilde{s}(\mathbf{z}) = \mathbf{u}_1^T \mathbf{z}$$

ist ein linear erwartungstreuer Schätzer für $\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau}$ sowohl im Modell (2.32) als auch im reduzierten Modell (2.35). Mit (2.34) und (2.40) ergibt sich für die Varianz dieses Schätzers im reduzierten Modell (2.35):

$$\begin{aligned}
\text{Var}[\tilde{s}(\mathbf{z})] &= \text{Var}[\mathbf{u}_1^T \mathbf{z}] = \mathbf{u}_1^T \text{Var}(\mathbf{z}) \mathbf{u}_1 = \mathbf{u}_1^T \text{Var}(\boldsymbol{\epsilon}) \mathbf{u}_1 \\
&= 2(1 - \rho) \sigma^2 \mathbf{u}_1^T \mathbf{u}_1 = \text{Var}[s(\tilde{\mathbf{y}})] \quad ,
\end{aligned}$$

d.h. die Varianz des linear erwartungstreuen Schätzers $\mathbf{u}_1^T \mathbf{z}$ ist in beiden Modellen identisch.

Sei nun umgekehrt

$$h(\mathbf{z}) = \mathbf{v}^T \mathbf{z}$$

ein linear erwartungstreuer Schätzer für $\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau}$ im reduzierten Modell (2.35). Dann gilt:

$$\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau} = E[h(\mathbf{z})] = \mathbf{v}^T E(\mathbf{z}) = \mathbf{v}^T \tilde{\mathbf{T}}_C \boldsymbol{\tau} + \mathbf{v}^T \tilde{\mathbf{D}} \boldsymbol{\delta} \quad . \quad (2.42)$$

Die Gleichung (2.42) impliziert direkt die Bedingungen

$$\mathbf{v}^T \tilde{\mathbf{T}}_C = \mathbf{l}^T \quad , \quad \mathbf{v}^T \tilde{\mathbf{D}} = \mathbf{0} \quad . \quad (2.43)$$

Aus (2.43) erhält man

$$\mathbf{l}^T = \mathbf{v}^T (\mathbf{T}_1 - \mathbf{T}_2) = \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \begin{bmatrix} \mathbf{T}_1 \\ \mathbf{T}_2 \end{bmatrix} = \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \mathbf{T}_C \quad (2.44)$$

sowie

$$\begin{aligned} \mathbf{0} &= \mathbf{v}^T \tilde{\mathbf{D}} = \mathbf{v}^T \left[\mathbf{1}_N \mid -\mathbf{1}_N \right] \\ &= \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \begin{bmatrix} \mathbf{1}_N & \mathbf{0}_N \\ \mathbf{0}_N & \mathbf{1}_N \end{bmatrix} = \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \mathbf{D} \quad . \end{aligned} \quad (2.45)$$

Definiere also den linearen Schätzer

$$\tilde{h}(\tilde{\mathbf{y}}) = \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \tilde{\mathbf{y}} \quad .$$

Für $\tilde{h}(\tilde{\mathbf{y}})$ gilt im Modell (2.32) wegen (2.44) und (2.45):

$$\begin{aligned} E \left[\tilde{h}(\tilde{\mathbf{y}}) \right] &= \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] E(\tilde{\mathbf{y}}) \\ &= \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \mathbf{T}_C \boldsymbol{\tau} + \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \mathbf{D} \boldsymbol{\delta} \\ &+ \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \mathbf{B} \boldsymbol{\beta} + \left[\mathbf{v}^T \mid -\mathbf{v}^T \right] \mathbf{A} \boldsymbol{\alpha} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \boldsymbol{l}^T \boldsymbol{\tau} + \begin{bmatrix} \boldsymbol{v}^T & | & -\boldsymbol{v}^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \boldsymbol{I}_N \\ \boldsymbol{I}_N \end{bmatrix} \boldsymbol{\beta} + \begin{bmatrix} \boldsymbol{v}^T & | & -\boldsymbol{v}^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \boldsymbol{A}_1 \\ \boldsymbol{A}_1 \end{bmatrix} \boldsymbol{\alpha} \\
&= \boldsymbol{l}^T \boldsymbol{\tau} \quad .
\end{aligned} \tag{2.46}$$

Damit ist

$$E[h(\boldsymbol{z})] = E[\tilde{h}(\tilde{\boldsymbol{y}})] = \boldsymbol{l}^T \boldsymbol{\tau}$$

gezeigt. Wegen

$$\begin{aligned}
\tilde{h}(\tilde{\boldsymbol{y}}) &= \begin{bmatrix} \boldsymbol{v}^T & | & -\boldsymbol{v}^T \end{bmatrix} \tilde{\boldsymbol{y}} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{v}^T & | & -\boldsymbol{v}^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \boldsymbol{y}_1 \\ \boldsymbol{y}_2 \end{bmatrix} \\
&= \boldsymbol{v}^T (\boldsymbol{y}_1 - \boldsymbol{y}_2) = \boldsymbol{v}^T \boldsymbol{z}
\end{aligned}$$

ist somit gezeigt, dass der Ausdruck

$$h(\boldsymbol{z}) = \tilde{h}(\tilde{\boldsymbol{y}}) = \boldsymbol{v}^T \boldsymbol{z}$$

ein linear erwartungstreuer Schätzer für $\boldsymbol{l}^T \boldsymbol{\tau}$ sowohl im Modell (2.32) als auch im reduzierten Modell (2.35) ist.

In Analogie zu den obigen Ausführungen kann gezeigt werden, dass die Varianz dieses Schätzers in beiden Modellen identisch ist:

$$\begin{aligned}
\text{Var}[\tilde{h}(\tilde{\boldsymbol{y}})] &= \begin{bmatrix} \boldsymbol{v}^T & | & -\boldsymbol{v}^T \end{bmatrix} \text{Var}(\tilde{\boldsymbol{\epsilon}}) \begin{bmatrix} \boldsymbol{v} \\ -\boldsymbol{v} \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} \boldsymbol{v}^T & | & -\boldsymbol{v}^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma^2 \boldsymbol{I}_N & \rho \sigma^2 \boldsymbol{I}_N \\ \rho \sigma^2 \boldsymbol{I}_N & \sigma^2 \boldsymbol{I}_N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \boldsymbol{v} \\ -\boldsymbol{v} \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 2(1 - \rho) \sigma^2 \mathbf{v}^T \mathbf{v} = \mathbf{v}^T 2(1 - \rho) \sigma^2 \mathbf{v} \\
&= \mathbf{v}^T \text{Var}(\boldsymbol{\epsilon}) \mathbf{v} = \text{Var}[\mathbf{v}^T \mathbf{z}] = \text{Var}[h(\mathbf{z})] \quad .
\end{aligned}$$

Mit den obigen Ausführungen ist offensichtlich, dass unter dem Modell (2.14) konstruierte ϕ_p -optimale Versuchspläne für das Schätzen der in dieser Arbeit untersuchten linearen Kontraste $\mathbf{l}^T \boldsymbol{\tau}$ auch unter dem reduzierten Modell (2.31) ϕ_p -optimal sind (und umgekehrt). Im Folgenden wird daher nur noch das reduzierte Modell (2.31) betrachtet.

Das Modell (2.31) bildet die Grundlage für die in Kapitel 3 durchgeführten Optimierungen. Im Folgenden wird dieses lineare Modell als **Landgrebe-Modell** bezeichnet.

Bemerkung 2.3

Die im Landgrebe-Modell (2.31) betrachteten C experimentellen Bedingungen werden in der dreifaktoriellen Designsituation, die in der vorliegenden Dissertation untersucht wird, durch $K \geq 2$ Zelllinien (Faktor A) und $L \geq 2$ Behandlungen (Faktor B) repräsentiert, d.h. $C = KL$.

Damit geht der in (2.8) definierte Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ des Landgrebe-Modells über in den $(KL + 2)$ -dimensionalen Vektor

$$\boldsymbol{\theta} = [\delta_1, \delta_2, \tau_{11}, \dots, \tau_{1L}, \dots, \tau_{K1}, \dots, \tau_{KL}]^T. \quad (2.47)$$

Dabei bezeichnet τ_{kl} den festen Kombinationseffekt von Zelllinie k ($k = 1, \dots, K$) und Behandlung l ($l = 1, \dots, L$). Durch Verwendung der Zerlegung ([21], Landgrebe et al., 2006)

$$\tau_{kl} = \alpha_k + \beta_l + (\alpha\beta)_{kl} \quad (2.48)$$

können diese Kombinationseffekte so partitioniert werden, dass unter dem Landgrebe-Modell (2.31) neben dem Farbeffekt (δ) und dem Behandlungseffekt (β) erstmals auch der Effekt (α) eines weiteren Faktors A (z.B. Zelllinie) sowie ein zugehöriger Interaktionseffekt ($\alpha\beta$) auf die Log ratios der ermittelten Intensitätswerte untersucht werden können.

Die mit dem Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ aus (2.47) assoziierte konkrete Designmatrix

$$\mathbf{X}^* = \left[\mathbf{1}_N \mid -\mathbf{1}_N \mid \mathbf{TR} \right]$$

(vgl. (2.28)) hat dann die Dimension $N \times (KL + 2)$ sowie $\text{Rang}(\mathbf{X}^*) < \min\{N, KL + 2\}$. Die korrespondierende $(N \times KL)$ Submatrix \mathbf{TR} (vgl. (2.29)) beschreibt nun die KL Kombinationseffekte von Zelllinien und Behandlungen.

In Kapitel 3 werden ϕ_p -optimale Designs für das Schätzen der in dieser Arbeit untersuchten speziellen linearen Kontraste des Parametervektors $\boldsymbol{\theta}$ aus dem Landgrebe-Modell (2.31) hergeleitet. Dabei wird die in Bemerkung 2.3 beschriebene dreifaktorielle Designsituation mit N Arrays, 2 Farben, $K \geq 2$ Zelllinien und $L \geq 2$ Behandlungen betrachtet.

Die Durchführung der entsprechenden Optimalitätsnachweise stützt sich auf die im Buch von Pukelsheim eingeführten Äquivalenztheoreme ([26], Pukelsheim, 1993).

Um diese Äquivalenztheoreme in der von Pukelsheim vorgeschlagenen generalisierten Form ([26], Pukelsheim, 1993, p. 180-182 und p. 205) formulieren zu können, müssen zunächst die hierfür benötigten Notationen und Definitionen eingeführt werden.

2.2 Notationen und Definitionen

Die verwendete Zwei-Farben-Microarray-Technologie bedingt, dass ausschließlich unvollständige Blockdesigns mit Blöcken der Blocklänge zwei als mögliche Versuchsanlagen für dreifaktorielle Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente ausgewählt werden können (vgl. Kapitel 1). Dabei zielt die Durchführung jedes einzelnen Versuches (Arrays) in der in dieser Arbeit betrachteten dreifaktoriellen Designsituation mit 2 Farben, K Zelllinien und L Behandlungen ($2 \times K \times L$) auf den paarweisen Vergleich zweier unterschiedlicher Behandlungen (bei konstanter Zelllinie), zweier verschiedener Zelllinien (bei identischer Behandlung) oder zweier verschiedener Behandlungen in Kombination mit zwei unterschiedlichen Zelllinien ab. Würde man hingegen beiden Farbkanälen des Arrays dieselbe Kombination von Behandlung und Zelllinie zuweisen, so würde sich, da eine Analyse der Auswirkungen unterschiedlicher Farbstoffe auf die ermittelten Log ratios für den Biologen nicht von Interesse ist, eine wenig informative Versuchsanlage ergeben. Stattdessen lässt sich der Faktor „Farbe“ aufgrund der gegebenen Blockstruktur hier vielmehr als Blockfaktor auffassen.

Diese technologiebedingten Restriktionen implizieren, dass für $2 \times K \times L$ Designs nur $m = 2 \binom{KL}{2}$ paarweise verschiedene diskrete Designpunkte \boldsymbol{x} zur Verfügung stehen.

Demzufolge werden auf jedem Array zwei unterschiedliche von insgesamt KL möglichen Kombinationen von Zelllinien und Behandlungen in den beiden Farbkanälen miteinander verglichen. Der Vorfaktor 2 resultiert dadurch, dass die beiden Farben unabhängig von den verwendeten Kombinationen von Zelllinien und Behandlungen variiert werden können. Solche Farbvertauschungen werden auch als „Dye Swaps“ bezeichnet. Sie garantieren, dass alle interessierenden Effekte unabhängig vom biologisch nicht bedeutsamen Farbeffekt geschätzt werden können.

Der diskrete Designraum χ enthält alle m paarweise verschiedenen Designpunkte und ergibt sich somit zu $\chi = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_m\}$.

Bemerkung 2.4

Unter dem Landgrebe-Modell (2.31) hat jeder der m paarweise verschiedenen Versuchspunkte \mathbf{x} die Form

$$\mathbf{x} = [g, r, x_{11}, \dots, x_{1L}, \dots, x_{K1}, \dots, x_{KL}]^T, \quad (2.49)$$

wobei g und r mit grünem bzw. rotem fluoreszierendem Farbstoff korrespondieren, während der Eintrag $\{x_{kl}\}$ ($k = 1, \dots, K$; $l = 1, \dots, L$) kennzeichnet, ob die auf einem bestimmten Array verwendete Kombination von Zelllinie k und Behandlung l mit dem *grünen* Farbstoff ($x_{kl} = +1$) oder dem *roten* Farbstoff ($x_{kl} = -1$) markiert wurde. Der Eintrag $\{x_{kl}\}$ hat den Wert Null, falls die entsprechende Kombination von Zelllinie und Behandlung auf dem betreffenden Array nicht verwendet wurde. Gemäß der hier verwendeten Konvention wird g stets auf den Wert '+1' gesetzt, r entsprechend auf den Wert '-1'. „Dye Swaps“ lassen sich durch entsprechende Vertauschung der Vorzeichen der korrespondierenden, von Null verschiedenen Einträge $\{x_{kl}\}$ erzeugen (vgl. hierzu die Definitionen der Matrizen \mathbf{X}^* und \mathbf{TR} aus Kapitel 2.1 sowie Beispiel 3.1 und Beispiel 3.2).

Sei Ω die Klasse aller möglichen diskreten Designs für ein gegebenes Optimierungsproblem. Ein in Bezug auf dieses Optimierungsproblem **optimales Design** $\xi \in \Omega$ der Form

$$\xi = \left\{ \begin{array}{l} x_1, \dots, x_t \\ p_1, \dots, p_t \end{array} \right\}, \quad 0 < p_i \leq 1, \quad i = 1, \dots, t, \quad \sum_{i=1}^t p_i = 1, \quad (2.50)$$

wird getragen von insgesamt $t \leq m$ paarweise verschiedenen Designpunkten $\mathbf{x}_i \in \chi$ mit zugehörigen reellwertigen Gewichten p_i ($i = 1, \dots, t$). Diese Versuchspunkte werden auch als *Trägerpunkte* des optimalen Designs bezeichnet. Das Ziel der Optimierung besteht dann darin, diese t Trägerpunkte sowie deren Gewichte (unter Berücksichtigung der Bedingung (2.50)) so zu wählen, dass der Vektor der interessierenden linearen Kontraste unter dem gegebenen Modell unverzerrt und mit minimaler Varianz geschätzt werden kann.

Die *diskrete Designmatrix* des optimalen Designs ξ ergibt sich mit den obigen Notationen zu

$$\mathbf{X} := [\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_t]^T . \quad (2.51)$$

Mit den Erläuterungen aus Bemerkung 2.4 lässt sich im Landgrebe-Modell (2.31) die Matrix \mathbf{X} in der folgenden Form schreiben:

$$\mathbf{X} = \left[\mathbf{1}_t \mid -\mathbf{1}_t \mid \mathbf{\Lambda} \right] . \quad (2.52)$$

Dabei spezifiziert die $(t \times KL)$ Submatrix $\mathbf{\Lambda}$ die durch die t Trägerpunkte $\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_t$ vorgegebenen Paarvergleiche.

Die *Momentenmatrix* \mathbf{M} des optimalen Designs ξ ist mit (2.50) gemäß der Formel

$$\mathbf{M} := \sum_{i=1}^t p_i \mathbf{x}_i \mathbf{x}_i^T \quad (2.53)$$

([3], Bandemer et al., 1976, p. 38) definiert.

Mit der *Gewichtsmatrix*

$$\mathbf{P} := \text{diag} \{p_1, \dots, p_t\} \quad (2.54)$$

lässt sich die Momentenmatrix \mathbf{M} aus (2.53) wie folgt darstellen:

$$\mathbf{M} := \mathbf{X}^T \mathbf{P} \mathbf{X} . \quad (2.55)$$

(2.52) impliziert, dass im Landgrebe-Modell (2.31) die ersten beiden Spalten der diskreten Designmatrix \mathbf{X} linear abhängig sind, d.h. \mathbf{X} hat keinen vollen Spaltenrang. Dies hat unmittelbar zur Folge, dass die Momentenmatrix \mathbf{M} aus (2.55) nicht invertierbar ist. Daher muss im Rahmen der Durchführung von Parameterschätzungen im Landgrebe-Modell (2.31) eine *generalisierte Inverse*

$$\mathbf{G} := \mathbf{M}^- = (\mathbf{X}^T \mathbf{P} \mathbf{X})^- \quad (2.56)$$

([29], Searle, 1982, chapter 8) zur Invertierung der Momentenmatrix \mathbf{M} verwendet werden.

Bemerkung 2.5

Ist das optimale Design $\xi \in \Omega$ *gleichgewichtend*, d.h.

$$p_i = 1/t \quad , \quad i = 1, \dots, t \quad ,$$

so ergibt sich die Matrix \mathbf{P} aus (2.54) zu

$$\mathbf{P} = \frac{1}{t} \mathbf{I}_t . \quad (2.57)$$

Mit (2.57) gilt in dieser Situation für die Momentenmatrix \mathbf{M} aus (2.55):

$$\mathbf{M} = \frac{1}{t} \mathbf{X}^T \mathbf{X} . \quad (2.58)$$

Lineare Kontraste $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ des Parametervektors $\boldsymbol{\theta}$ (vgl. (2.47)) aus dem Landgrebe-Modell (2.31) können in üblicher Art und Weise formuliert werden:

$$\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta} \quad , \quad \mathbf{C} \sim (KL + 2) \times q \quad , \quad \mathbf{C}^T \mathbf{1}_{KL+2} = \mathbf{0}_q \quad . \quad (2.59)$$

Hierbei bezeichnet $\mathbf{1}_{KL+2}$ den $(KL+2)$ -dimensionalen Einservektor und $\mathbf{0}_q$ den Nullvektor der Dimension q .

In jeder Spalte der Kontrastmatrix \mathbf{C} aus (2.59) indizieren die Null-Einträge die für die Betrachtung des betreffenden Kontrastes nicht relevanten Modellparameter, während die

von Null verschiedenen Elemente den interessierenden Vergleich (der Kombinationen von Behandlungen und Zelllinien) charakterisieren.

Hervorzuheben ist, dass die Anzahl $q \geq 1$ der Spalten der in (2.59) definierten Kontrastmatrix \mathbf{C} , und damit deren Spaltenrang, sowohl von den Anzahlen verwendeter Zelllinien (K) und Behandlungen (L) als auch von der exakten Spezifikation der interessierenden linearen Kontraste abhängt (vgl. Kapitel 3). In der speziellen Situation, dass der Behandlungseffekt bei $L = 2$ Behandlungen und allgemein K Zelllinien (bzw. der Zellliniennoteffekt bei $K = 2$ Zelllinien und allgemein L Behandlungen) geschätzt werden soll, reduziert \mathbf{C} sich auf einen Kontrastvektor.

Sei $\xi \in \Omega$ ein diskretes *Kandidatendesign* mit Designmatrix \mathbf{X} (vgl. (2.52)), für welches im Landgrebe-Modell (2.31) Optimalität in Bezug auf die linearen Kontraste $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ aus (2.59) gezeigt werden soll. Die Optimalität von ξ lässt sich allerdings nur dann sinnvoll interpretieren, wenn ξ zumindest das Kriterium der **Schätzbarkeit** im Hinblick auf die Schätzung der linearen Kontraste $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ erfüllt. Gesucht sind also diejenigen Kandidatendesigns, welche eine *unverzerrte* und *minimalvariante* Schätzung der linearen Kontraste $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ gewährleisten.

Der Vektor $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ der interessierenden linearen Kontraste heißt im Landgrebe-Modell (2.31) **(unverzerrt) schätzbar** unter dem Design ξ dann und nur dann, wenn mindestens eine $(t \times q)$ Matrix \mathbf{V} existiert, so dass die Bedingung

$$\mathbf{V}^T \mathbf{X} = \mathbf{C}^T \tag{2.60}$$

für mindestens eine Matrix \mathbf{V} erfüllt ist (vgl. [20], Krafft, 1978, p. 43). Bei geeigneter Wahl der Matrix \mathbf{V} ergibt sich als *notwendige* und *suffiziente* Bedingung für die Schätzbarkeit von $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ unter dem Design ξ die *Schätzbarkeitsbedingung*

$$\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{M} = \mathbf{C}^T \tag{2.61}$$

(vgl. [20], Krafft, 1978, p. 44f), wobei \mathbf{M} und \mathbf{G} definiert sind wie in (2.55) und (2.56). Mittels Überprüfung dieser Bedingung lässt sich für ein gegebenes Kandidatendesign $\xi \in \Omega$ die Schätzbarkeit der interessierenden linearen Kontraste $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ zeigen oder widerlegen.

Können die linearen Kontraste $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ unter dem Design ξ nicht unverzerrt geschätzt werden, so lässt sich die zugehörige experimentelle Fragestellung nicht unverzerrt beantworten (vgl.

[22], Latif, 2005, p. 16).

Dem Aspekt der *unverzerrten* Schätzung von linearen Kontrasten unter dem verwendeten Versuchsplan kommt im Kontext von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten eine besondere Bedeutung zu, da die Aufnahme von Farbeffekten in das Landgrebe-Modell (2.31) dazu führt, dass auf einem einzelnen Array die Farbeffekte δ_j ($j = 1, 2$) sowie die Kombinationseffekte τ_{kl} ($k = 1, \dots, K; l = 1, \dots, L$) von Zelllinien und Behandlungen miteinander vermischt sind und somit nicht unabhängig voneinander geschätzt werden können.

Im Folgenden wird daher stets unterstellt, dass die Schätzbarkeit der in der vorliegenden Arbeit interessierenden linearen Kontraste unter den in Kapitel 3.1 identifizierten Kandidatendesigns gegeben ist. Es werden somit nur solche Kandidatendesigns $\xi \in \Omega$ in die in Kapitel 3 durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen einbezogen, unter denen die betrachteten linearen Kontraste $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ unverzerrt geschätzt werden können.

Zum Nachweis der ϕ_p -Optimalität dieser Kandidatendesigns für das Schätzen der in dieser Arbeit untersuchten linearen Kontraste werden die im Buch von Pukelsheim vorgestellten **Äquivalenztheoreme** herangezogen ([26], Pukelsheim, 1993, p. 180-182). Diese werden in der von Pukelsheim vorgeschlagenen *generalisierten Form* im folgenden Abschnitt eingeführt.

2.3 Äquivalenztheoreme

Sei $\xi \in \Omega$ ein Kandidatendesign mit Momentenmatrix \mathbf{M} und zugehöriger geeigneter generalisierter Inverse \mathbf{G} (vgl. (2.55) und (2.56)). Sei ferner der Vektor $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ der untersuchten linearen Kontraste, mit Kontrastmatrix \mathbf{C} und Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ definiert wie in (2.59) sowie (2.47), unverzerrt schätzbar unter dem Design ξ . Gezeigt werden soll die ϕ_p -Optimalität von ξ für das Schätzen von $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ im Landgrebe-Modell (2.31).

Allerdings weist die Kontrastmatrix \mathbf{C} nicht in allen Kontrastsituationen vollen Spaltenrang auf (d.h. $\text{Rang}(\mathbf{C}) \leq \min\{KL + 2, q\}$). In solchen, als *rangdefizient* bezeichneten, Kontrastsituationen ist die $(q \times q)$ Kovarianzmatrix $\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C}$ der Schätzung von $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ zwangsläufig singulär und damit nicht regulär invertierbar.

Damit die von Pukelsheim eingeführten Äquivalenztheoreme ([26], Pukelsheim, 1993, p. 180-182) auch auf verallgemeinerte Situationen anwendbar sind, in denen sowohl reguläre als auch singuläre Kovarianzmatrizen betrachtet werden können, hat derselbe Autor *verallgemeinerte Optimalitätskriterien* ϕ_p zur Definition der ϕ_p -Optimalität vorgeschlagen ([26], Pukelsheim, 1993, p. 139 und p. 205).

Seien $\lambda_1, \dots, \lambda_r > 0$ die $r \leq q$ positiven Eigenwerte der Moore-Penrose-Inversen $(\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+$ der Kovarianzmatrix $\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C}$.

Dann ist die *Familie der verallgemeinerten Optimalitätskriterien* ϕ_p wie folgt definiert:

$$\phi_p := \left\{ \begin{array}{ll} \max_{j \leq r} \lambda_j & ; \quad p = +\infty \\ \left\{ \frac{1}{r} \sum_{j \leq r} \lambda_j^p \right\}^{1/p} & ; \quad p \notin \{0; \pm\infty\} \\ \left\{ \prod_{j \leq r} \lambda_j \right\}^{1/r} & ; \quad p = 0 \\ \min_{j \leq r} \lambda_j & ; \quad p = -\infty \end{array} \right\} . \quad (2.62)$$

Vier Spezialfälle der verallgemeinerten Optimalitätskriterien ϕ_p aus Formel (2.62) werden besonders häufig zur Beurteilung der Optimalität von Designs verwendet:

Das *A-Kriterium* („average-variance criterion“) entspricht dem Fall $p = -1$.

Ein **A-optimales Design** minimiert die Spur der Kovarianzmatrix $\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C}$ und damit die durchschnittliche Varianz der $r \leq q$ informativen Einzelkomponenten der Schätzung des Vektors $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ der untersuchten linearen Kontraste.

Das *D-Kriterium* („determinant criterion“) korrespondiert mit dem Spezialfall $p = 0$.

Ein **D-optimaler Versuchsplan** minimiert die Determinante der Kovarianzmatrix, d.h. die *generalisierte Varianz*

$$\left\{ \prod_{j=1}^r \text{Var} \left(\mathbf{c}_j^T \hat{\boldsymbol{\theta}} \right) \right\}^{1/r}$$

der $r \leq q$ informativen Einzelkomponenten $\mathbf{c}_j^T \hat{\boldsymbol{\theta}}$ aus der Schätzung des Vektors $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ der betrachteten linearen Kontraste.

Ein **E-optimales Design** minimiert den größten (positiven) Eigenwert der Kovarianzmatrix und damit die größte Varianz der $r \leq q$ informativen Einzelkomponenten der Schätzung von $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$. Das *E-Kriterium* („smallest-eigenvalue criterion“) erhält man aus (2.62) für den Fall $p = -\infty$.

Schließlich steht der Fall $p = 1$ für das *T-Kriterium* („trace criterion“). Ein **T-optimaler Plan** maximiert die Spur der Moore-Penrose-Inversen $(\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+$ der Kovarianzmatrix $\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C}$.

Mit den in (2.62) definierten verallgemeinerten Optimalitätskriterien ϕ_p lässt sich für den Nachweis der ϕ_p -Optimalität des Kandidatendesigns ξ für das Schätzen von $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ in der Situation reellwertiger $p \in (-\infty; 1]$ das folgende Theorem formulieren ([26], Pukelsheim, 1993, p. 180 und p. 205):

Theorem 2.1 (Generalisiertes Äquivalenztheorem für Matrizenmittelwerte)

Betrachte die verallgemeinerten Optimalitätskriterien ϕ_p aus (2.62) mit finitem Parameter p , $p \in (-\infty; 1]$. Sei der Vektor $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ der interessierenden linearen Kontraste (unverzerrt) schätzbar unter dem Design

$$\xi = \left\{ \begin{array}{l} x_1, \dots, x_t \\ p_1, \dots, p_t \end{array} \right\}, \quad \xi \in \Omega, \quad ,$$

mit diskreter Designmatrix $\mathbf{X} = [\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_t]^T$ und Momentenmatrix $\mathbf{M} = \mathbf{X}^T \mathbf{P} \mathbf{X}$, $\mathbf{P} = \text{diag} \{p_1, \dots, p_t\}$ (vgl. Kapitel 2.2).

Das Design ξ heißt dann und nur dann ϕ_p -optimal für das Schätzen von $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ im linearen Modell

$$E[\mathbf{z}] = \mathbf{X}^* \boldsymbol{\theta}, \quad \text{Var}[\mathbf{z}] = \sigma^2 \mathbf{I}_N, \quad ,$$

wenn eine generalisierte Inverse \mathbf{G} der Momentenmatrix \mathbf{M} existiert, welche die Normalitätsungleichung

$$\mathbf{x}^T \mathbf{G} \mathbf{C} (\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+ (\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^{1-p} (\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+ \mathbf{C}^T \mathbf{G}^T \mathbf{x} \leq \text{Tr} \left[(\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+ (\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^{1-p} \right] \quad (2.63)$$

für alle $\mathbf{x} \in \chi$ erfüllt.

Setzt man, im Falle der ϕ_p -Optimalität von ξ , jeden der $t \leq m$ Trägerpunkte \mathbf{x}_i ($i = 1, \dots, t$) von ξ für \mathbf{x} ein, so ergibt sich jeweils strikte Gleichheit in (2.63).

Beweis:

Für den Beweis des obigen Theorems sei auf das Buch von Pukelsheim verwiesen ([26], Pukelsheim, 1993, p. 180 und p. 205).

■

Für den Beweis der E -Optimalität (d.h. $p = -\infty$ in (2.62)) des Kandidatendesigns ξ für das Schätzen von $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ hat Pukelsheim in Analogie zum Theorem 2.1 ein entsprechend formuliertes generalisiertes Äquivalenztheorem vorgeschlagen (vgl. [26], Pukelsheim, 1993, p. 181f und p. 205):

Theorem 2.2 (Generalisiertes Äquivalenztheorem für E -Optimalität)

Sei der Vektor $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ der interessierenden linearen Kontraste (unverzerrt) schätzbar unter dem Design

$$\xi = \begin{Bmatrix} x_1, \dots, x_t \\ p_1, \dots, p_t \end{Bmatrix}, \quad \xi \in \Omega,$$

mit diskreter Designmatrix $\mathbf{X} = [\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_t]^T$ und Momentenmatrix $\mathbf{M} = \mathbf{X}^T \mathbf{P} \mathbf{X}$, $\mathbf{P} = \text{diag} \{p_1, \dots, p_t\}$ (vgl. Kapitel 2.2).

Das Design ξ heißt dann und nur dann E -optimal für das Schätzen von $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ im linearen Modell

$$E[\mathbf{z}] = \mathbf{X}^* \boldsymbol{\theta}, \quad \text{Var}[\mathbf{z}] = \sigma^2 \mathbf{I}_N,$$

wenn eine $(q \times q)$ Matrix \mathbf{E} mit den Eigenschaften

- (i) \mathbf{E} ist symmetrisch,
- (ii) \mathbf{E} ist nicht-negativ definit,
- (iii) $\text{Tr} \{\mathbf{E}\} = 1$,

sowie eine generalisierte Inverse \mathbf{G} der Momentenmatrix \mathbf{M} existiert, welche die Normalitätsungleichung

$$\mathbf{x}^T \mathbf{G} \mathbf{C} (\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+ \mathbf{E} (\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+ \mathbf{C}^T \mathbf{G}^T \mathbf{x} \leq \frac{1}{\lambda_{\max} \{ \mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C} \}} \quad (2.64)$$

für alle $\mathbf{x} \in \chi$ erfüllt.

Setzt man, im Falle der E -Optimalität von ξ , jeden der $t \leq m$ Trägerpunkte \mathbf{x}_i ($i = 1, \dots, t$) von ξ für \mathbf{x} ein, so ergibt sich jeweils strikte Gleichheit in (2.64).

Beweis:

Der Beweis des obigen Theorems kann dem Buch von Pukelsheim entnommen werden ([26], Pukelsheim, 1993, p. 182 und p. 205). ■

Bemerkung 2.6

In Kapitel 3 wird unter Verwendung der generalisierten Äquivalenztheoreme 2.1 und 2.2 für $p \in [-\infty; 1]$ die ϕ_p -Optimalität der in Abschnitt 3.1 vorgestellten Kandidatendesigns für das Schätzen der in dieser Arbeit betrachteten linearen Kontraste des Parametervektors aus dem Landgrebe-Modell (2.31) bewiesen. Zu diesem Zweck muss zunächst eine geeignete generalisierte Inverse \mathbf{G} der Momentenmatrix \mathbf{M} des Kandidatendesigns gefunden und anschließend die Gültigkeit der Normalitätsungleichung des in der jeweiligen Situation anzuwendenden Theorems für alle Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ gezeigt werden (vgl. (2.63) bzw. (2.64)). Für den Nachweis der E -Optimalität muss zusätzlich eine adäquate Matrix \mathbf{E} identifiziert werden, welche die in Theorem 2.2 aufgeführten Eigenschaften (i)-(iii) erfüllt.

Ist das Design ξ E -optimal für das Schätzen des linearen Kontrastes $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$, die zugehörige Kovarianzmatrix $\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C}$ nicht-singulär sowie $\tilde{\lambda}$ der kleinste Eigenwert der verallgemeinerten Informationsmatrix $(\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+$ mit Multiplizität 1, so ist eine passende Matrix \mathbf{E} gegeben als $\mathbf{E} := \tilde{\mathbf{z}} \tilde{\mathbf{z}}^T$, wobei $\tilde{\mathbf{z}}$ der normierte Eigenvektor zum Eigenwert $\tilde{\lambda}$ ist. Hat der kleinste Eigenwert der Matrix $(\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+$ hingegen eine Multiplizität > 1 , so lässt sich nur wenig oder nichts darüber aussagen, welche nicht-negativ definiten, symmetrischen Matrizen \mathbf{E} mit $\text{Tr} \{ \mathbf{E} \} = 1$ die Normalitätsungleichung (2.64) von Theorem 2.2 erfüllen (vgl. [26], Pukelsheim, 1993, p. 182).

Da in den in Kapitel 3 betrachteten Kontrastsituationen die mit den in Abschnitt 3.1 identifizierten Kandidatendesigns korrespondierenden Kovarianzmatrizen $\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C}$ stets nicht-negativ definit und insbesondere symmetrisch sind, sind die Eigenschaften (i) und (ii) aus Theorem 2.2 bereits erfüllt. Setzt man

$$\mathbf{E} := \frac{1}{\text{Tr} \{ \mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C} \}} \mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C} \quad , \quad (2.65)$$

so gilt $\text{Tr} \{ \mathbf{E} \} = 1$. Damit besitzen, für alle im Folgenden betrachteten linearen Kontraste $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$, die zugehörigen in (2.65) definierten Matrizen \mathbf{E} die Eigenschaften (i)-(iii) aus dem Äquivalenztheorem 2.2 und die E -Optimalität der gefundenen Kandidatendesigns lässt sich durch Überprüfung der Gültigkeit der Normalitätsungleichung (2.64) aus Theorem 2.2 für alle m diskreten Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ nachweisen.

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen zusammengefasst.

Kapitel 3

Ergebnisse der Optimalitätsuntersuchungen

In den Abschnitten 3.2-3.6 werden die Resultate der in verschiedenen Kontrastsituationen unter dem *Landgrebe-Modell*

$$E[\mathbf{z}] = \mathbf{X}^* \boldsymbol{\theta} \quad , \quad \text{Var}[\mathbf{z}] = \sigma^2 \mathbf{I}_N \quad ,$$

$$\boldsymbol{\theta} = [\delta_1, \delta_2, \tau_{11}, \dots, \tau_{KL}]^T \quad , \quad \mathbf{X}^* = \left[\mathbf{1}_N \mid -\mathbf{1}_N \mid \mathbf{TR} \right] \quad , \quad (3.1)$$

$$K \geq 2 \quad , \quad L \geq 2$$

(vgl. Kapitel 2.1) durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen vorgestellt. Der Nachweis der ϕ_p -Optimalität der hierbei unter dem oben beschriebenen Modell (3.1) konstruierten optimalen Versuchsanlagen für dreifaktorielle Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente mit N Arrays, 2 Farben, $K \geq 2$ Zelllinien (Faktor A) und $L \geq 2$ Behandlungen (Faktor B) wird, für $p \in [-\infty; 1]$, durch Überprüfung der Gültigkeit der Normalitätsungleichungen der in Kapitel 2.3 aufgeführten generalisierten Äquivalenztheoreme für alle m Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ geführt.

Bevor dieser zweite Optimierungsschritt durchgeführt werden kann, müssen zunächst diejenigen Versuchspläne gefunden werden, für die sich die ϕ_p -Optimalität in Bezug auf die hier untersuchten linearen Kontraste mittels dieser beiden Äquivalenztheoreme (Theorem 2.1 bzw. Theorem 2.2) tatsächlich zeigen lässt.

Die Identifizierung solcher geeignet gewählten Kandidatendesigns ist nicht immer trivial. Insbesondere die richtige Wahl der Gewichte der Trägerpunkte der optimalen Designs kann sich, in Abhängigkeit vom vorliegenden Optimierungsproblem, als diffizile Aufgabe erweisen.

Hier werden einige bereits vorliegende Resultate zur Effizienz dreifaktorieller Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Designs ([21], Landgrebe et al., 2006) zur Konstruktion problemadäquater Kandidatendesigns ausgenutzt.

Anschließend lässt sich, im zweiten Optimierungsschritt, für $p \in [-\infty; 1]$ die ϕ_p -Optimalität dieser Versuchspläne für das Schätzen der in dieser Arbeit betrachteten linearen Kontraste des Parametervektors aus dem Landgrebe-Modell (3.1), wie oben beschrieben, nachweisen.

Die Identifikation dieser für die untersuchten Kontrastsituationen geeignet ausgewählten Kandidatendesigns wird im folgenden Abschnitt näher erläutert. Darüber hinaus werden einige spezielle Charakteristika dieser Versuchspläne beschrieben, die sich als nützlich für die nachfolgenden Optimalitätsbetrachtungen erweisen (vgl. Kapitel 3.2-3.6).

3.1 Identifikation und Eigenschaften problemadäquater Kandidatendesigns

Landgrebe et al. führen Effizienzuntersuchungen durch, um insgesamt zehn verschiedene, in der Praxis häufig eingesetzte, konkrete dreifaktorielle Designs für Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente mit $N = 12$ Arrays, $K = 3$ Zelllinien und $L = 2$ Behandlungen hinsichtlich ihrer relativen E-Effizienz (vgl. [26], Pukelsheim, 1993, p. 132 und p. 137) für das Schätzen verschiedener linearer Kontraste miteinander zu vergleichen ([21], Landgrebe et al., 2006).

Aus diesen Effizienzuntersuchungen ergibt sich, dass das **Swap over B (BS) Design** unter den zehn betrachteten Versuchsplänen die höchste E -Effizienz für das Schätzen des Vektors der Behandlungskontraste (B), für das Schätzen des Vektors der Interaktionskontraste von Behandlungen und Zelllinien ($A \times B$), sowie für das Schätzen des aus den Behandlungskontrasten und den Interaktionskontrasten zusammengesetzten Vektors ($B, A \times B$) aufweist. Der Vektor der Zelllinienkontraste (A) hingegen kann unter dieser Versuchsanordnung nicht unverzerrt geschätzt werden.

Die $t = 6$ *gleichgewichteten* Trägerpunkte des BS Designs spezifizieren alle möglichen paarweisen Vergleiche zweier unterschiedlicher Behandlungen (bei Verwendung von cDNA aus derselben Zelllinie). Hierbei wird der mit jedem der 6 Trägerpunkte korrespondierende Paarvergleich auf jeweils zwei der $N = 12$ Arrays durchgeführt. Diese Art der Versuchsanlage lässt die Vermutung zu, dass der Vektor der Behandlungskontraste unter dem BS Design unverzerrt und mit minimaler Varianz (unter allen potentiell in Frage kommenden Designs) geschätzt werden kann. Zur Verifizierung dieser Hypothese wird hier das BS Design als Kandidatendesign in Bezug auf die Schätzung dieser linearen Kontraste ausgewählt. Der entsprechende Optimalitätsnachweis erfolgt in Kapitel 3.4.

Auf Grundlage der oben beschriebenen Effizienzeigenschaften des BS Designs wird in den Abschnitten 3.5 und 3.6 zusätzlich die Optimalität dieses Kandidatendesigns für das Schätzen des Vektors der Interaktionskontraste von Behandlungen und Zelllinien sowie für das Schätzen des aus Behandlungskontrasten und Interaktionskontrasten zusammengesetzten Vektors untersucht.

Ein weiteres Ergebnis der Effizienzuntersuchungen von Landgrebe et al. ist, dass das **Within A Loop (AL) Design** unter den zehn betrachteten Designs die maximale E -Effizienz für das Schätzen des Vektors der Zelllinienkontraste (A) liefert, sowie eine E -Effizienz von 75% gegenüber dem BS Design im Hinblick auf die Schätzung des Vektors der Interaktionskontraste von Behandlungen und Zelllinien ($A \times B$). Im Unterschied hierzu können der Vektor der Behandlungskontraste sowie der aus Behandlungskontrasten und Interaktionskontrasten zusammengesetzte Vektor unter dem AL Design nicht unverzerrt geschätzt werden. In Analogie zum BS Design charakterisieren die $t = 6$ *gleichgewichteten* paarweise verschiedenen Trägerpunkte des AL Designs alle möglichen Paarvergleiche von Zelllinien innerhalb derselben Behandlungsgruppe, wobei wiederum jeder dieser 6 Paarvergleiche auf jeweils zwei der $N = 12$ Arrays durchgeführt wird.

Da die Betrachtungen von Landgrebe et al. auf die spezielle dreifaktorielle Designsituation mit $K = 3$ Zelllinien und $L = 2$ Behandlungen beschränkt sind, bleibt insbesondere für den Vektor der Interaktionskontraste von Behandlungen und Zelllinien ($A \times B$) unklar, inwiefern die hierbei erzielten Resultate von den Anzahlen verwendeter Behandlungen und Zelllinien abhängen. Daher wird im Abschnitt 3.5 das AL Design als zweites Kandidatendesign neben dem BS Design in Bezug auf eine unverzerrte und minimalvariante Schätzung des Vektors der Interaktionskontraste von Behandlungen und Zelllinien betrachtet.

Optimalitätsuntersuchungen im Hinblick auf den Vektor der Zelllinienkontraste hingegen stehen nicht im Fokus der vorliegenden Arbeit (vgl. Kapitel 1).

Bemerkung 3.1

Die in der Arbeit von Landgrebe et al. ([21], Landgrebe et al., 2006) verwendeten Begrifflichkeiten für die gefundenen effizienten Designs („Swap over B (BS)“ Design, „Within A Loop (AL)“ Design) sind irreführend. Um den exakten Aufbau des verwendeten Versuchsplans klarer herauszustellen, wird im Folgenden für den Plan, der Behandlungen (Faktor B) paarweise innerhalb derselben Zelllinie (Faktor A) vergleicht, der Ausdruck **Within A Swap (AS) Design** (präziser: „*Within Factor A Swap of Factor B*“ Design) verwendet (anstelle von „Swap over B (BS)“ Design). Entsprechend wird die Versuchsanlage, welche Zelllinien (A) paarweise innerhalb der Behandlungsgruppen (B) vergleicht, als **Within B Swap (BS) Design** (ausformuliert: „*Within Factor B Swap of Factor A*“ Design) bezeichnet, den Ausdruck „Within A Loop (AL)“ Design ersetzend.

Die Formulierung „Swap“ kennzeichnet dabei, dass jeweils zwei der Trägerpunkte des entsprechenden Versuchsplans denselben Paarvergleich von Behandlungen bzw. Zelllinien repräsentieren, wobei sich diese beiden Trägerpunkte ausschließlich durch entgegengesetzt gewählte Farbkodierungen (grün/rot) für die beiden zu vergleichenden experimentellen Bedingungen unterscheiden (vgl. Kapitel 2.2 sowie Beispiel 3.1 und Beispiel 3.2).

Aus den obigen Überlegungen lassen sich für die in den Abschnitten 3.2-3.6 untersuchten Kontrastsituationen zwei unterschiedliche Kandidatendesigns konstruieren. Diese beiden Blockpläne, das **AS Design** und das **BS Design**, werden in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 näher vorgestellt.

Wie oben beschrieben, charakterisieren die paarweise verschiedenen Trägerpunkte beider Versuchsanlagen alle möglichen Paarvergleiche der Faktorstufen eines der beiden Faktoren (Behandlung oder Zelllinie) für jede der Stufen des jeweils anderen Faktors.

Allgemeingültig lassen sich die $\binom{S}{2}$ möglichen Paarvergleiche eines Faktors mit S Stufen über eine geeignet definierte *Paarvergleichsmatrix* \mathbf{P}_S spezifizieren. Diese Matrix wird im nächsten Abschnitt eingeführt. Desweiteren werden verschiedene Eigenschaften dieser Matrix hergeleitet, die für die nachfolgenden Betrachtungen hilfreich sind.

3.1.1 Die Paarvergleichsmatrix \mathbf{P}_S

Die $\binom{S}{2} \times S$ Paarvergleichsmatrix

$$\mathbf{P}_S = \left[\begin{array}{c|cc|c|c|c} \mathbf{1}_{S-1} & & & & -\mathbf{I}_{S-1} \\ \hline \mathbf{0}_{S-2} & \mathbf{1}_{S-2} & & & -\mathbf{I}_{S-2} \\ \hline \mathbf{0}_{S-3} & \mathbf{0}_{S-3} & \mathbf{1}_{S-3} & & -\mathbf{I}_{S-3} \\ \hline \vdots & \ddots & \ddots & & \ddots \\ \hline \mathbf{0}_2 & \cdots & \mathbf{0}_2 & \mathbf{1}_2 & -\mathbf{I}_2 \\ \hline \mathbf{0}_1 & & \cdots & \mathbf{0}_1 & \mathbf{1}_1 & -\mathbf{I}_1 \end{array} \right] \quad (3.2)$$

charakterisiert alle $\binom{S}{2}$ möglichen paarweisen Vergleiche der S verschiedenen Faktorstufen eines interessierenden Faktors. Beispielsweise ergibt sich mit (3.2) für $S = 2$, $S = 3$ bzw. $S = 4$ Faktorstufen

$$\mathbf{P}_2 = \begin{bmatrix} 1 & -1 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{P}_3 = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \mathbf{P}_4 = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}.$$

Die Paarvergleichsmatrix \mathbf{P}_S aus (3.2) weist viele spezielle Eigenschaften auf, die hilfreich für die nachfolgenden Betrachtungen sind. Diese Eigenschaften sind in Lemma 3.2 zusammengefasst. Die folgende Definition vereinfacht die Notation von Lemma 3.2:

Definition 3.1 (Zentrierende Matrix)

Die $(S \times S)$ Matrix

$$\mathbf{H}_S := \mathbf{I}_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T \quad (3.3)$$

bezeichnet die zentrierende Matrix (der Dimension S).

Im Folgenden werden verschiedene Eigenschaften der in der obigen Definition 3.1 eingeführten Matrix \mathbf{H}_S ausgenutzt. Diese sind in Lemma 3.1 zusammengefasst:

Lemma 3.1 (Eigenschaften der zentrierenden Matrix)

Für die durch die Gleichung (3.3) definierte zentrierende Matrix \mathbf{H}_S sind die folgenden Aussagen gültig:

- (a) Die Matrix \mathbf{H}_S ist idempotent, d.h. es gilt: $\mathbf{H}_S^2 = \mathbf{H}_S$.
- (b) Die Matrix \mathbf{H}_S ist symmetrisch.
- (c) Die Matrix \mathbf{H}_S ist nicht-negativ definit mit Eigenwerten $\lambda_j = 0$ oder $\lambda_j = 1$, $j = 1, \dots, S$.
- (d) Für $q > 0$ gilt: $\mathbf{H}_S^q = \mathbf{H}_S$.
- (e) $\text{Tr}\{\mathbf{H}_S\} = S - 1$.

Beweis:

- (a) Wegen $\mathbf{1}_S^T \mathbf{1}_S = S$ gilt:

$$\begin{aligned} \mathbf{H}_S^2 &= \left[\mathbf{I}_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T \right] \left[\mathbf{I}_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T \right] = \mathbf{I}_S - \frac{2}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T + \frac{1}{S^2} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T \\ &= \mathbf{I}_S - \frac{2}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T + \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T = \mathbf{I}_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T = \mathbf{H}_S. \end{aligned}$$

- (b) Für zwei beliebige Matrizen \mathbf{A} , \mathbf{B} gleicher Dimension gilt:

$$(\mathbf{A} + \mathbf{B})^T = \mathbf{A}^T + \mathbf{B}^T$$

(vgl. [14], Harville, 1997, p. 5). Damit ergibt sich die Symmetrie von \mathbf{H}_S wie folgt:

$$\mathbf{H}_S^T = [\mathbf{I}_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T]^T = \mathbf{I}_S - [\frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T]^T = \mathbf{I}_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T = \mathbf{H}_S .$$

(c) Sei $\lambda_j, j = 1, \dots, S$, ein Eigenwert der Matrix \mathbf{H}_S mit zugehörigem Eigenvektor $\mathbf{z}_j \neq 0$. Dann gilt mit (a):

$$\lambda_j \mathbf{z}_j = \mathbf{H}_S \mathbf{z}_j = \mathbf{H}_S^2 \mathbf{z}_j = \lambda_j \mathbf{H}_S \mathbf{z}_j = \lambda_j^2 \mathbf{z}_j .$$

Damit ist $\lambda_j^2 = \lambda_j$ und demzufolge $\lambda_j = 0$ oder $\lambda_j = 1$. Die Matrix \mathbf{H}_S ist somit nicht-negativ definit.

(d) Sei \mathbf{A} eine symmetrische, nicht-negativ definite ($S \times S$) Matrix mit Eigenwerten $\lambda_1, \dots, \lambda_r > 0$ und $\lambda_{r+1} = \dots = \lambda_S = 0$ sowie zugehörigen normierten Eigenvektoren $\mathbf{z}_j \neq 0, j = 1, \dots, S$. Dann ist, unter Ausnutzung der *Spektralzerlegung* der Matrix \mathbf{A} ,

$$\mathbf{A} = \sum_{j \leq r} \lambda_j \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T$$

sowie

$$\mathbf{A}^q = \sum_{j \leq r} \lambda_j^q \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T \quad , \quad q > 0$$

(vgl. [26], Pukelsheim, 1993, p. 140 und p. 204f). Damit ergibt sich für $q > 0$ mit (b) und (c) für $\mathbf{A} := \mathbf{H}_S$:

$$\mathbf{H}_S^q = \sum_{j \leq r} \lambda_j^q \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = \sum_{j \leq r} 1^q \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = \sum_{j \leq r} 1 \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = \sum_{j \leq r} \lambda_j \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = \mathbf{H}_S .$$

(e) Für die Spur der Matrizen \mathbf{I}_S bzw. $\mathbf{J}_S := \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T$ gilt:

$$\text{Tr} \{ \mathbf{I}_S \} = S \quad , \quad \text{Tr} \{ \mathbf{J}_S \} = S$$

(vgl. [14], Harville, 1997, chapter 5.1). Mit

$$\text{Tr} \{ \mathbf{A} + \mathbf{B} \} = \text{Tr} \{ \mathbf{A} \} + \text{Tr} \{ \mathbf{B} \}$$

für zwei ($S \times S$) Matrizen \mathbf{A}, \mathbf{B} (vgl. [14], Harville, 1997, chapter 5.2) ergibt sich schließlich:

$$\text{Tr} \{ \mathbf{H}_S \} = \text{Tr} \{ \mathbf{I}_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T \} = \text{Tr} \{ \mathbf{I}_S \} - \frac{1}{S} \text{Tr} \{ \mathbf{J}_S \} = S - 1 .$$

■

Unter Verwendung von Definition 3.1 sowie Lemma 3.1 kann Lemma 3.2 nun formuliert und bewiesen werden:

Lemma 3.2 (Eigenschaften der Paarvergleichsmatrix P_S)

Sei H_S die zentrierende Matrix aus Definition 3.1. Dann besitzen für die durch (3.2) definierte Paarvergleichsmatrix P_S die folgenden Aussagen Gültigkeit:

(a) $P_S \mathbf{1}_S = \mathbf{0}_{\binom{S}{2}}$.

(b) $\text{Rang}(P_S) = S - 1$.

(c) $P_S H_S = P_S$.

(d) $P_S^T P_S = S H_S$.

(e) Für $q > 0$ gilt: $[P_S^T P_S]^q = S^q H_S$.

(f) Für $q > 0$ gilt: $P_S [P_S^T P_S]^q = S^q P_S$.

(g) Für $q > 0$ gilt: $P_S H_S^q P_S^T = P_S P_S^T$.

(h) Die Matrix $P_S P_S^T$ ist nicht-negativ definit mit Eigenwerten $\lambda_j = 0$ oder $\lambda_j = S$, $j = 1, \dots, \binom{S}{2}$.

(i) Für $q > 0$ gilt: $[P_S P_S^T]^q = S^{q-1} P_S P_S^T$.

(j) $\text{Tr}\{P_S P_S^T\} = 2\binom{S}{2}$.

Beweis:

(a) und (b) ergeben sich als direkte Konsequenz der Definition (3.2).

(c) Mit (a) erhält man

$$P_S H_S = P_S \left[I_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T \right] = P_S - \frac{1}{S} P_S \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T = P_S .$$

$$(d) P_S^T P_S = \begin{bmatrix} (S-1) & -1 & \cdots & -1 \\ -1 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & -1 \\ -1 & \cdots & -1 & (S-1) \end{bmatrix} = S I_S - \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T = S \left[I_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T \right] = S H_S .$$

(e) ergibt sich, unter Ausnutzung von Lemma 3.1 (d), als unmittelbare Folge von (d).

(f) folgt für $q > 0$ mit (c) und (e):

$$\mathbf{P}_S [\mathbf{P}_S^T \mathbf{P}_S]^q = S^q \mathbf{P}_S \mathbf{H}_S = S^q \mathbf{P}_S .$$

(g) Mit (c) sowie mit Lemma 3.1 (d) lässt sich für $q > 0$ zeigen:

$$\mathbf{P}_S \mathbf{H}_S^q \mathbf{P}_S^T = \mathbf{P}_S \mathbf{H}_S \mathbf{P}_S^T = \mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T .$$

(h) Nach Lemma 3.1 (c) sind die S Eigenwerte der zentrierenden Matrix \mathbf{H}_S gegeben durch $\mu_j = 0$ oder $\mu_j = 1$, $j = 1, \dots, S$. Seien $\mathbf{z}_j \neq 0$, $j = 1, \dots, S$, die zugehörigen normierten Eigenvektoren der Matrix \mathbf{H}_S . Mit (d) sowie wegen der Beziehung

$$(S\mu_j) \mathbf{z}_j = S(\mu_j \mathbf{z}_j) = S(\mathbf{H}_S \mathbf{z}_j) = (S\mathbf{H}_S) \mathbf{z}_j = (\mathbf{P}_S^T \mathbf{P}_S) \mathbf{z}_j \quad , \quad j = 1, \dots, S \quad ,$$

ergeben sich damit die Eigenwerte der Matrix $\mathbf{P}_S^T \mathbf{P}_S$ zu

$$\lambda_j := S\mu_j \quad , \quad j = 1, \dots, S$$

(vgl. [29], Searle, 1982, p. 277).

Da für zwei beliebige Matrizen $\mathbf{A} \sim (m, n)$ und $\mathbf{B} \sim (n, m)$ sämtliche von Null verschiedenen Eigenwerte der Matrizen \mathbf{AB} und \mathbf{BA} identisch sind ([14], Harville, 1997, p. 545f), lässt sich folgern, dass sich die Eigenwerte der symmetrischen Matrix $\mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T$ insgesamt zu $\lambda_j = 0$ oder $\lambda_j = S$, $j = 1, \dots, \binom{S}{2}$, ergeben. Damit ist die Matrix $\mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T$ nicht-negativ definit.

(i) Mit (h) sind die Eigenwerte der Matrix $\mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T$ gegeben durch $\lambda_1 = \dots = \lambda_r = S$, $\lambda_{r+1} = \dots = \lambda_{\binom{S}{2}} = 0$. Seien $\mathbf{z}_j \neq 0$, $j = 1, \dots, \binom{S}{2}$, die zugehörigen normierten Eigenvektoren der Matrix $\mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T$. Damit lässt sich, unter Ausnutzung der Spektralzerlegung, die Matrix $\mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T$ wie folgt schreiben:

$$\mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T = \sum_{j \leq r} \lambda_j \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = \sum_{j \leq r} S \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = S \sum_{j \leq r} \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T$$

(vgl. Beweis von Lemma 3.1 (d)). Entsprechend ergibt sich für $q > 0$ das gewünschte Resultat:

$$[\mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T]^q = \sum_{j \leq r} \lambda_j^q \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = \sum_{j \leq r} S^q \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = S^{q-1} S \sum_{j \leq r} \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T = S^{q-1} \mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T$$

(vgl. Beweis von Lemma 3.1 (d)).

(j) Für zwei beliebige Matrizen $\mathbf{A} \sim (m, n)$ und $\mathbf{B} \sim (n, m)$ gilt:

$$\text{Tr} \{\mathbf{AB}\} = \text{Tr} \{\mathbf{BA}\}$$

(vgl. [14], Harville, 1997, chapter 5.2). Damit erhält man unter Ausnutzung von (d) sowie von Lemma 3.1 (e):

$$\text{Tr} \{\mathbf{P}_S \mathbf{P}_S^T\} = \text{Tr} \{\mathbf{P}_S^T \mathbf{P}_S\} = S \text{Tr} \{\mathbf{H}_S\} = S(S-1) = 2 \binom{S}{2}.$$

■

Im nächsten Abschnitt wird das **Within A Swap (AS) Design** in allgemeiner Form für K Zelllinien und L Behandlungen, unabhängig von der Anzahl verwendeter Arrays, eingeführt.

3.1.2 Das Within A Swap (AS) Design

Das AS Design repräsentiert, für jede der K Zelllinien, alle $\binom{L}{2}$ möglichen paarweisen Vergleiche der L Behandlungen. Die „Swap“-Eigenschaft des AS Designs reflektiert, dass die beiden Farbstoffe (grün/rot) unabhängig von Behandlungen und Zelllinien variiert werden können (vgl. Kapitel 2.2) und damit alle $K \binom{L}{2}$ Paarvergleiche zweier Behandlungen je einmal in jeder der beiden möglichen Farbkonstellationen durchgeführt werden. Insgesamt setzt sich das AS Design somit aus $2K \binom{L}{2}$ paarweise verschiedenen Trägerpunkten zusammen.

Durch die oben beschriebene „Swap“-Eigenschaft wird gewährleistet, dass unter dem AS Design alle interessierenden linearen Kontraste unabhängig vom biologisch nicht bedeutsamen Farbeffekt geschätzt werden können (vgl. Kapitel 2.2).

Das folgende Beispiel 3.1 erläutert die Trägerpunkte (TP) des AS Designs in zwei ausgewählten Designsituationen.

Beispiel 3.1

Für $K = 3$ Zelllinien (a,b,c) und $L = 2$ Behandlungen (1,2) werden die 6 Trägerpunkte des AS Designs in Tabelle 3.1 aufgeführt und in Abbildung 3.1 veranschaulicht.

| Trägerpunkt | g | r | a1 | a2 | b1 | b2 | c1 | c2 |
|-------------|---|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 1 | -1 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 1 | -1 | -1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 1 | -1 | 0 | 0 | 1 | -1 | 0 | 0 |
| 4 | 1 | -1 | 0 | 0 | -1 | 1 | 0 | 0 |
| 5 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | -1 |
| 6 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 1 |

Tabelle 3.1: Trägerpunkte des AS Designs für $K = 3$, $L = 2$

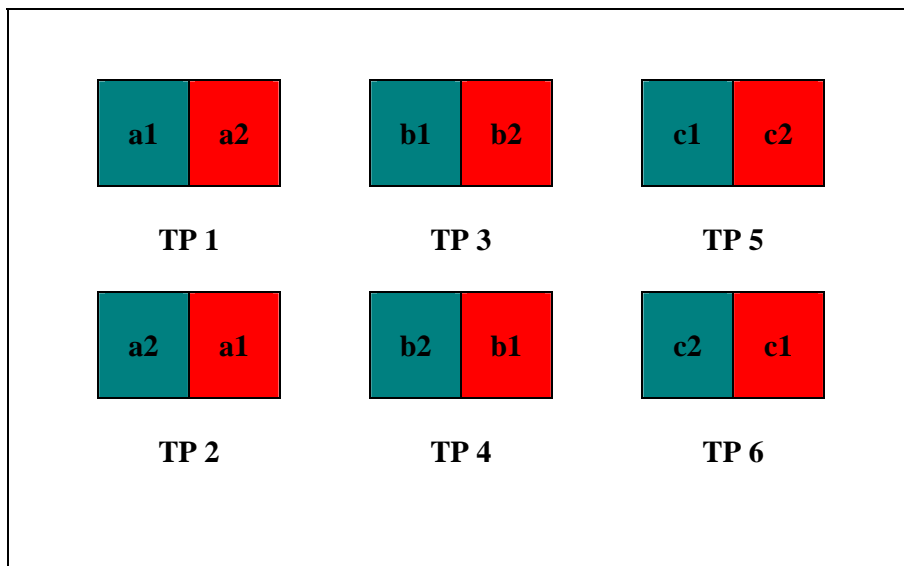


Abbildung 3.1: Veranschaulichung der Trägerpunkte des AS Designs für $K = 3$, $L = 2$

Für ein Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experiment mit $K = 2$ Zelllinien (a,b) und $L = 3$ Behandlungen (1,2,3) setzt sich das AS Design aus insgesamt 12 Trägerpunkten zusammen.

Die Spezifikation dieser 12 Trägerpunkte kann Tabelle 3.2 entnommen werden.

| Trägerpunkt | g | r | a1 | a2 | a3 | b1 | b2 | b3 |
|-------------|---|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 1 | -1 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 1 | -1 | 1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 1 | -1 | 0 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 1 | -1 | -1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 1 | -1 | -1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 1 | -1 | 0 | -1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1 | -1 | 0 |
| 8 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | -1 |
| 9 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | -1 |
| 10 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 1 | 0 |
| 11 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 1 |
| 12 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 1 |

Tabelle 3.2: Trägerpunkte des AS Designs für $K = 2$, $L = 3$

Die Abbildung 3.2 zeigt eine grafische Veranschaulichung der in Tabelle 3.2 dargestellten 12 Trägerpunkte des AS Designs.

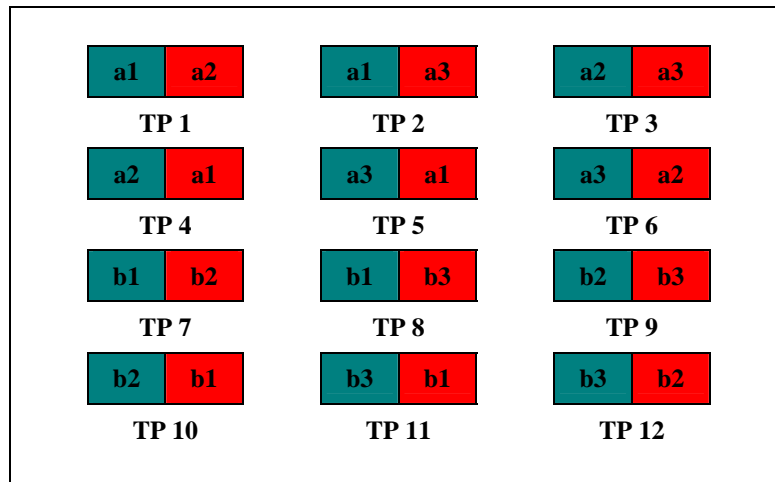


Abbildung 3.2: Veranschaulichung der Trägerpunkte des AS Designs für $K = 2$, $L = 3$

Die Designmatrix \mathbf{X}_1 des AS Designs lässt sich, in allgemeiner Form für K Zelllinien und L Behandlungen, wie folgt aufschreiben (vgl. (2.51) und (2.52)):

$$\mathbf{X}_1 = \left[\mathbf{1}_{2K \binom{L}{2}} \mid -\mathbf{1}_{2K \binom{L}{2}} \mid \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L \right]. \quad (3.4)$$

Dabei spezifiziert die Submatrix $\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L$ die $2K \binom{L}{2}$ unterschiedlichen Paarvergleiche der L Behandlungen (unter Berücksichtigung aller „Dye Swaps“, vgl. Bemerkung 2.4), d.h. $\mathbf{\Lambda} = \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L$ in (2.52). Die $2 \binom{L}{2} \times L$ Matrix \mathbf{Q}_L aus (3.4) kann wie folgt partitioniert werden:

$$\mathbf{Q}_L := \begin{bmatrix} \mathbf{P}_L \\ -\mathbf{P}_L \end{bmatrix}, \quad (3.5)$$

wobei die $\binom{L}{2} \times L$ Submatrix \mathbf{P}_L alle $\binom{L}{2}$ möglichen paarweisen Vergleiche der L Behandlungen charakterisiert. Damit ist die Matrix \mathbf{P}_L ein Spezialfall der durch (3.2) definierten Paarvergleichsmatrix \mathbf{P}_S mit $S = L$. Die für die nachfolgenden Optimalitätsbetrachtungen nützlichen Eigenschaften der Matrix \mathbf{P}_L können demzufolge Lemma 3.2, durch Ersetzen von S durch L , entnommen werden.

Wie in Anwendungen häufig empfohlen, ist davon auszugehen, dass alle durch das AS Design spezifizierten Paarvergleiche der L Behandlungen gleich wichtig für das Schätzen der in der vorliegenden Arbeit untersuchten linearen Kontraste sind. Dies impliziert eine *Gleichgewichtung* der $2K \binom{L}{2}$ paarweise verschiedenen Trägerpunkte des AS Designs mit Gewichten

$$p_i = \frac{1}{2K \binom{L}{2}} \quad , \quad i = 1, \dots, t = 2K \binom{L}{2} \quad . \quad (3.6)$$

Lemma 3.3 fasst die Momentenmatrix des AS Designs sowie eine für die nachfolgenden Betrachtungen geeignet gewählte generalisierte Inverse dieser Momentenmatrix, in allgemeiner Form für K Zelllinien und L Behandlungen, zusammen:

Lemma 3.3 (Momentenmatrix und generalisierte Inverse - AS Design)

Für das AS Design, mit Designmatrix \mathbf{X}_1 und Gewichten p_i definiert wie in (3.4) und (3.6), sind die beiden folgenden Aussagen gültig:

(a) Die $(KL + 2) \times (KL + 2)$ Momentenmatrix \mathbf{M}_1 des AS Designs ergibt sich für K Zelllinien und L Behandlungen zu

$$\mathbf{M}_1 = \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \frac{1}{K \binom{L}{2}} (\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L) \end{bmatrix} \quad . \quad (3.7)$$

(b) Die $(KL + 2) \times (KL + 2)$ Matrix

$$\mathbf{G}_1 = \frac{1}{4} \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & 4K \binom{L}{2} (\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L}\mathbf{H}_L) \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

ist eine generalisierte Inverse der Momentenmatrix \mathbf{M}_1 aus (a).

Beweis:

Sei $S = L$ in Lemma 3.1 sowie in Lemma 3.2.

(a) Mit (3.5) erhält man

$$\mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L) = \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T \left(\mathbf{I}_K \otimes \begin{bmatrix} \mathbf{P}_L \\ -\mathbf{P}_L \end{bmatrix} \right) = \mathbf{0}_{KL}^T$$

sowie

$$(\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L)^T \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})} = \left\{ \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L) \right\}^T = \mathbf{0}_{KL}.$$

Ferner gilt mit (3.5) sowie mit Lemma 3.2 (d):

$$\begin{aligned} (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L)^T (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L) &= \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L^T \mathbf{Q}_L = \mathbf{I}_K \otimes \left(\left[\mathbf{P}_L^T \mid -\mathbf{P}_L^T \right] \begin{bmatrix} \mathbf{P}_L \\ -\mathbf{P}_L \end{bmatrix} \right) \\ &= \mathbf{I}_K \otimes 2\mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L = 2(\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L). \end{aligned}$$

Mit diesen Resultaten ergibt sich für die Designmatrix \mathbf{X}_1 aus (3.4):

$$\begin{aligned} \mathbf{X}_1^T \mathbf{X}_1 &= \begin{bmatrix} \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})} & -\mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})} & \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L) \\ -\mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})} & \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})} & -\mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})}^T (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L) \\ (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L)^T \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})} & -(\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L)^T \mathbf{1}_{2K(\frac{L}{2})} & (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L)^T (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{Q}_L) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 2K(\frac{L}{2}) & -2K(\frac{L}{2}) & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -2K(\frac{L}{2}) & 2K(\frac{L}{2}) & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & 2(\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L) \end{bmatrix} \end{aligned}$$

$$= 2K \binom{L}{2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \frac{1}{K \binom{L}{2}} (\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L) \end{bmatrix}.$$

Mit den Gewichten p_i aus (3.6) sowie mit Bemerkung 2.5 resultiert schließlich:

$$\mathbf{M}_1 = \frac{1}{2K \binom{L}{2}} \mathbf{X}_1^T \mathbf{X}_1 = \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \frac{1}{K \binom{L}{2}} (\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L) \end{bmatrix}.$$

(b) \mathbf{G}_1 ist eine generalisierte Inverse der Matrix \mathbf{M}_1 , wenn \mathbf{M}_1 und \mathbf{G}_1 die Bedingung

$$\mathbf{M}_1 \mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 = \mathbf{M}_1$$

(vgl. [29], Searle, 1982, p. 213) erfüllen. Mit Lemma 3.1 (a) gilt:

$$(\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{H}_L) (\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L) = \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L^2 = \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L$$

sowie entsprechend

$$(\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L) (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L) = \mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L^2 = \mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L.$$

Mit diesen Resultaten sowie mit (3.7) und (3.8) ergibt sich die folgende Gleichung:

$$\begin{aligned} \mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 &= \frac{1}{4} \begin{bmatrix} 2 & -2 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -2 & 2 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & 4(\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{H}_L)(\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Multipliziert man diese Gleichung von links mit \mathbf{M}_1 , so erhält man:

$$\begin{aligned} \mathbf{M}_1 \mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 &= \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \frac{1}{K \binom{L}{2}} (\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L)(\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \frac{1}{K \binom{L}{2}} (\mathbf{I}_K \otimes L\mathbf{H}_L) \end{bmatrix} = \mathbf{M}_1. \end{aligned}$$

■

Das **Within B Swap (BS) Design** lässt sich in analoger Art und Weise allgemeingültig für K Zelllinien und L Behandlungen darstellen. Der folgende Abschnitt fasst die speziellen Eigenschaften dieses Versuchsplans zusammen.

3.1.3 Das Within B Swap (BS) Design

Im Gegensatz zum AS Design reflektiert das BS Design alle $\binom{K}{2}$ möglichen paarweisen Vergleiche der K Zelllinien in jeder der L Behandlungsgruppen. Das BS Design ist durch eine dem AS Design entsprechende „Swap“-Eigenschaft charakterisiert (vgl. Kapitel 3.1.2); diese hat hier zur Folge, dass alle $L\binom{K}{2}$ verschiedenen Paarvergleiche zweier Zelllinien je einmal in jeder der beiden möglichen Farbkonstellationen durchgeführt werden. Insgesamt setzt sich das BS Design somit aus $2L\binom{K}{2}$ paarweise verschiedenen Trägerpunkten zusammen.

Das Beispiel 3.2 erläutert die Trägerpunkte des BS Designs in den bereits in Beispiel 3.1 betrachteten Designsituationen.

Beispiel 3.2

Für $K = 3$ Zelllinien (a,b,c) und $L = 2$ Behandlungen (1,2) sind die 12 paarweise verschiedenen Trägerpunkte des BS Designs in Tabelle 3.3 zusammengefasst und in Abbildung 3.3 veranschaulicht.

| Trägerpunkt | g | r | a1 | a2 | b1 | b2 | c1 | c2 |
|-------------|---|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 1 | -1 | 1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 1 | -1 | 0 | 1 | 0 | -1 | 0 | 0 |
| 3 | 1 | -1 | 1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 |
| 4 | 1 | -1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | -1 |
| 5 | 1 | -1 | 0 | 0 | 1 | 0 | -1 | 0 |
| 6 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | -1 |
| 7 | 1 | -1 | -1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 9 | 1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 10 | 1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 11 | 1 | -1 | 0 | 0 | -1 | 0 | 1 | 0 |
| 12 | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 1 |

Tabelle 3.3: Trägerpunkte des BS Designs für $K = 3$, $L = 2$

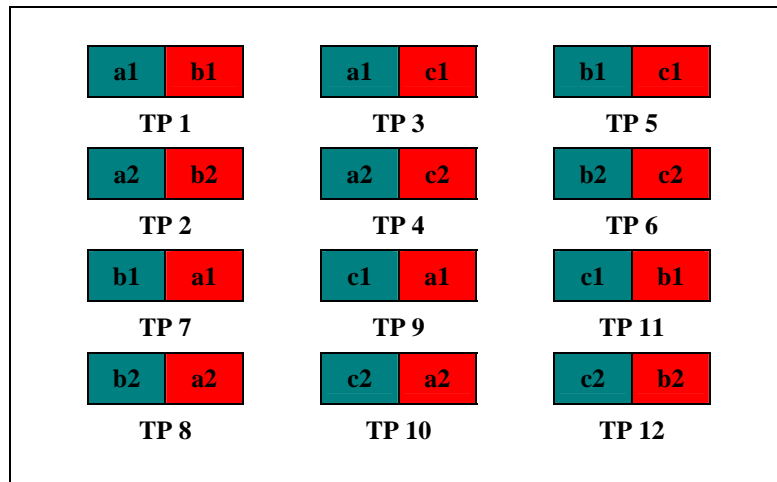


Abbildung 3.3: Veranschaulichung der Trägerpunkte des BS Designs für $K = 3$, $L = 2$

Soll hingegen ein Experiment mit $K = 2$ Zelllinien (a,b) und $L = 3$ Behandlungen (1,2,3) durchgeführt werden, so setzt sich das BS Design aus insgesamt nur 6 paarweise verschiedenen Trägerpunkten zusammen (Tabelle 3.4, Abbildung 3.4).

| Trägerpunkte | g | r | a1 | a2 | a3 | b1 | b2 | b3 |
|--------------|---|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 1 | -1 | 1 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 |
| 2 | 1 | -1 | 0 | 1 | 0 | 0 | -1 | 0 |
| 3 | 1 | -1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | -1 |
| 4 | 1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 5 | 1 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 6 | 1 | -1 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 1 |

Tabelle 3.4: Trägerpunkte des BS Designs für $K = 2$, $L = 3$

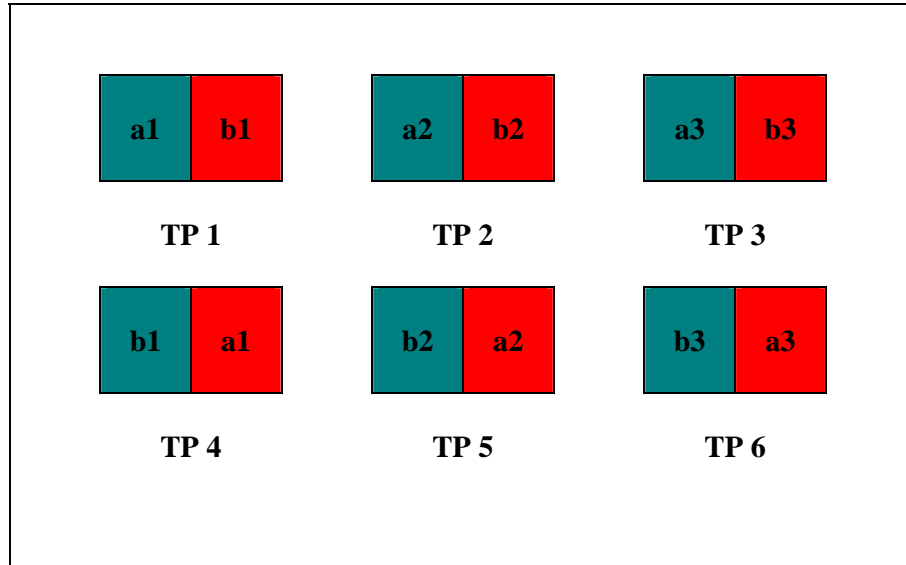


Abbildung 3.4: Veranschaulichung der Trägerpunkte des BS Designs für $K = 2$, $L = 3$

In Analogie zum AS Design (vgl. Kapitel 3.1.2) ist die Designmatrix \mathbf{X}_2 des BS Designs, in allgemeiner Form für K Zelllinien und L Behandlungen, durch die Matrix

$$\mathbf{X}_2 = \left[\mathbf{1}_{2L \binom{K}{2}} \mid -\mathbf{1}_{2L \binom{K}{2}} \mid \mathbf{Q}_K \otimes \mathbf{I}_L \right] \quad (3.9)$$

gegeben. Hierbei lässt sich die $2 \binom{K}{2} \times K$ Matrix \mathbf{Q}_K wie folgt partitionieren:

$$\mathbf{Q}_K := \begin{bmatrix} \mathbf{P}_K \\ -\mathbf{P}_K \end{bmatrix}, \quad (3.10)$$

wobei die $\binom{K}{2} \times K$ Submatrix \mathbf{P}_K alle $\binom{K}{2}$ unterschiedlichen Paarvergleiche der K Zelllinien spezifiziert. Damit ist die Matrix \mathbf{P}_K ein Spezialfall der durch (3.2) definierten Paarvergleichsmatrix \mathbf{P}_S mit $S = K$. Die für die nachfolgenden Betrachtungen hilfreichen Eigenschaften der Matrix \mathbf{P}_K können demzufolge Lemma 3.2, durch Ersetzen von S durch K , entnommen werden.

In praktischen Anwendungen wird häufig davon ausgegangen, dass alle durch das BS Design spezifizierten Paarvergleiche der K Zelllinien gleich wichtig für das Schätzen der in dieser Arbeit untersuchten linearen Kontraste sind. Dies impliziert eine *Gleichgewichtung* der $2L\binom{K}{2}$ paarweise verschiedenen Trägerpunkte des BS Designs mit Gewichten

$$p_i = \frac{1}{2L\binom{K}{2}} \quad , \quad i = 1, \dots, t = 2L\binom{K}{2} \quad . \quad (3.11)$$

Die Momentenmatrix des BS Designs sowie eine für die nachfolgenden Optimalitätsuntersuchungen geeignet gewählte generalisierte Inverse dieser Momentenmatrix sind, in allgemeiner Form für K Zelllinien und L Behandlungen, in Lemma 3.4 aufgeführt:

Lemma 3.4 (Momentenmatrix und generalisierte Inverse - BS Design)

Für das BS Design, mit Designmatrix \mathbf{X}_2 und Gewichten p_i definiert wie in (3.9) und (3.11), besitzen die beiden folgenden Aussagen Gültigkeit:

(a) Die $(KL + 2) \times (KL + 2)$ Momentenmatrix \mathbf{M}_2 des BS Designs ergibt sich für K Zelllinien und L Behandlungen zu

$$\mathbf{M}_2 = \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \frac{1}{L\binom{K}{2}} (K\mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L) \end{bmatrix} . \quad (3.12)$$

(b) Die $(KL + 2) \times (KL + 2)$ Matrix

$$\mathbf{G}_2 = \frac{1}{4} \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & 4L\binom{K}{2} \left(\frac{1}{K}\mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L\right) \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

ist eine generalisierte Inverse der Momentenmatrix \mathbf{M}_2 aus (a).

Beweis:

Mit $S = K$ in Lemma 3.1 sowie in Lemma 3.2 kann der Beweis, unter Verwendung der Definitionen (3.9)-(3.11), analog zum Beweis von Lemma 3.3 geführt werden.

■

In den Abschnitten 3.2-3.6 wird unter Ausnutzung der generalisierten Äquivalenztheoreme aus Kapitel 2.3 die ϕ_p -Optimalität der im vorhergehenden Abschnitt vorgestellten Kandidatendesigns (AS Design und BS Design) für das Schätzen verschiedener, aus mehreren interessierenden linearen Kontrasten des Parametervektors θ aus dem Landgrebe-Modell (3.1) zusammengesetzter Vektoren $C^T \theta$ für $p \in [-\infty; 1]$ bewiesen. Die in der vorliegenden Arbeit betrachteten linearen Kontraste zielen dabei speziell auf den Nachweis von Behandlungsunterschieden (Behandlungskontraste) sowie den Nachweis von unterschiedlichen Behandlungsdifferenzen zwischen den Zelllinien (Interaktionskontraste) ab.

Zunächst wird die Schätzung des Parametervektors θ analysiert.

3.2 Optimalitätsergebnisse für den Parametervektor θ

Gesucht sind optimale dreifaktorielle Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Designs, die eine unverzerrte und minimalvariante Schätzung des Parametervektors

$$\theta = [\delta_1, \delta_2, \tau_{11}, \dots, \tau_{KL}]^T$$

aus dem Landgrebe-Modell (3.1) liefern.

Zunächst wird die Schätzbarkeit von θ untersucht:

Lemma 3.5 (Schätzbarkeit des Parametervektors θ)

Der Parametervektor

$$\theta = [\delta_1, \delta_2, \tau_{11}, \dots, \tau_{KL}]^T$$

kann im Landgrebe-Modell (3.1) nicht (unverzerrt) geschätzt werden.

Beweis:

Der Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ aus dem Modell (3.1) lässt sich wie folgt als Vektor linearer Kontraste darstellen:

$$\boldsymbol{\theta} = \mathbf{C}_1^T \boldsymbol{\theta} \quad , \quad \mathbf{C}_1 := \mathbf{I}_{KL+2} \quad .$$

Dann besagt die Schätzbarkeitsbedingung (2.60), dass $\boldsymbol{\theta}$ genau dann schätzbar im Modell (3.1) ist, wenn mindestens eine $t \times (KL + 2)$ Matrix \mathbf{V} existiert, die die Gleichung

$$\mathbf{V}^T \mathbf{X} = \mathbf{C}_1^T$$

erfüllt. Wegen $\mathbf{C}_1 = \mathbf{I}_{KL+2}$ und

$$\mathbf{X} = \left[\mathbf{1}_t \mid -\mathbf{1}_t \mid \boldsymbol{\Lambda} \right]$$

(vgl. (2.52)) impliziert diese Bedingung

$$\mathbf{V}^T \mathbf{1}_t = (1, 0, \dots, 0)^T$$

sowie

$$-\mathbf{V}^T \mathbf{1}_t = (0, 1, 0, \dots, 0)^T$$

und damit

$$\mathbf{V}^T \mathbf{1}_t - \mathbf{V}^T \mathbf{1}_t = (1, 1, 0, \dots, 0)^T \neq \mathbf{0} \quad .$$

Dieses Resultat führt zum Widerspruch zur Schätzbarkeit von $\boldsymbol{\theta}$ im Modell (3.1). ■

Der Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ ist somit, Lemma 3.5 folgend, insbesondere auch unter den in dieser Arbeit betrachteten Kandidatendesigns (AS Design und BS Design; vgl. Kapitel 3.1) im Landgrebe-Modell (3.1) nicht unverzerrt schätzbar und eignet sich demzufolge nicht zur Durchführung von Optimalitätsuntersuchungen im Modell (3.1).

Bemerkung 3.2

Der $(KL + 2)$ -dimensionale Parametervektor

$$\boldsymbol{\theta} = [\delta_1, \delta_2, \tau_{11}, \dots, \tau_{KL}]^T$$

aus dem Landgrebe-Modell (3.1) lässt sich in einen zweidimensionalen Subvektor

$$\boldsymbol{\theta}_D := [\delta_1, \delta_2]^T \quad (3.14)$$

der Farbeffekte der beiden Farbstoffe sowie einen KL -dimensionalen Subvektor

$$\boldsymbol{\theta}_R := [\tau_{11}, \dots, \tau_{KL}]^T \quad (3.15)$$

der KL Kombinationseffekte τ_{kl} ($k = 1, \dots, K$; $l = 1, \dots, L$) der K Zelllinien und der L Behandlungen (vgl. Bemerkung 2.3) partitionieren, d.h. es gilt:

$$\boldsymbol{\theta} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\theta}_D \\ \boldsymbol{\theta}_R \end{bmatrix}. \quad (3.16)$$

Der Vektor $\boldsymbol{\theta}_R$ wird im Folgenden als *reduzierter Parametervektor* bezeichnet.

Dem Beweis von Lemma 3.5 kann entnommen werden, dass die Nicht-Schätzbarkeit von $\boldsymbol{\theta}$ im Landgrebe-Modell (3.1) im Wesentlichen auf den Subvektor $\boldsymbol{\theta}_D$ der Farbeffekte (vgl. (3.14)) sowie die mit diesem verknüpfte $(t \times 2)$ Submatrix

$$\mathbf{X}_D = \left[\mathbf{1}_t \mid -\mathbf{1}_t \right]$$

der diskreten Designmatrix \mathbf{X} aus (2.52) zurückgeführt werden kann.

Im nachfolgenden Abschnitt wird daher anstelle des Parametervektors $\boldsymbol{\theta}$ der reduzierte Parametervektor $\boldsymbol{\theta}_R$ aus (3.15) betrachtet.

3.3 Optimalitätsergebnisse für den reduzierten Parametervektor $\boldsymbol{\theta}_R$

In Analogie zu Kapitel 3.2 wird zunächst untersucht, ob der reduzierte Parametervektor

$$\boldsymbol{\theta}_R := [\tau_{11}, \dots, \tau_{KL}]^T$$

(vgl. (3.15)) im Landgrebe-Modell (3.1) unverzerrt und mit minimaler Varianz geschätzt werden kann. Hierzu wird

$$\mathbf{C}_2 := \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{I}_{KL} \end{bmatrix} \quad (3.17)$$

gesetzt, so dass mit (3.16) $\mathbf{C}_2^T \boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}_R$ gilt.

Sei \mathbf{V} eine beliebige $(t \times KL)$ Matrix. Dem Vorgehen beim Beweis von Lemma 3.5 entsprechend, ergeben sich hier aus der Schätzbarkeitsbedingung

$$\mathbf{V}^T \mathbf{X} = \mathbf{C}_2^T \quad (3.18)$$

(vgl. (2.60)) wegen (3.17) und

$$\mathbf{X} = \left[\mathbf{1}_t \mid -\mathbf{1}_t \mid \boldsymbol{\Lambda} \right]$$

(vgl. (2.52)) unmittelbar die beiden folgenden Gleichungen:

$$\mathbf{V}^T \mathbf{1}_t = \mathbf{0}_{KL} \quad , \quad -\mathbf{V}^T \mathbf{1}_t = \mathbf{0}_{KL} \quad .$$

Die Addition dieser beiden Gleichungen liefert dann:

$$\mathbf{V}^T \mathbf{1}_t - \mathbf{V}^T \mathbf{1}_t = \mathbf{0}_{KL} \quad .$$

Damit steht der Ausdruck

$$\mathbf{V}^T \mathbf{X} = \left[\mathbf{V}^T \mathbf{1}_t \mid -\mathbf{V}^T \mathbf{1}_t \mid \mathbf{V}^T \boldsymbol{\Lambda} \right]$$

(im Unterschied zum Beweis von Lemma 3.5) nicht zwangsläufig im Widerspruch zur Schätzbarkeitsbedingung (3.18).

Vielmehr hängt die Gültigkeit der Bedingung (3.18), und damit die Schätzbarkeit von $\boldsymbol{\theta}_R$ im Modell (3.1), in hohem Maße von der speziellen Struktur der Designmatrix \mathbf{X} des verwendeten Versuchsplans ab. Insbesondere hat die explizite Form der Submatrix \mathbf{A} von \mathbf{X} einen entscheidenden Einfluss darauf, ob die Bedingung (3.18) für mindestens eine Matrix \mathbf{V} erfüllt ist und damit der Vektor $\boldsymbol{\theta}_R$ unter dem betrachteten Design unverzerrt geschätzt werden kann. Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, spezifiziert die Matrix \mathbf{A} die durch die t Trägerpunkte des betrachteten Designs definierten Paarvergleiche.

Die Schätzbarkeit des reduzierten Parametervektors $\boldsymbol{\theta}_R$ im Landgrebe-Modell (3.1) ist somit *designabhängig*.

Hier sind das AS Design und das BS Design, mit diskreten Designmatrizen \mathbf{X}_1 (vgl. (3.4)) bzw. \mathbf{X}_2 (vgl. (3.9)), als Kandidatendesigns im Hinblick auf eine unverzerrte und minimalvariante Schätzung der in dieser Arbeit analysierten linearen Kontraste identifiziert worden (vgl. Kapitel 3.1).

Das folgende Lemma 3.6 fasst die bei der Überprüfung der Schätzbarkeit des reduzierten Parametervektors $\boldsymbol{\theta}_R$ unter diesen beiden Versuchsplänen erzielten Ergebnisse zusammen:

Lemma 3.6 (Schätzbarkeit des reduzierten Parametervektors $\boldsymbol{\theta}_R$)

Der reduzierte Parametervektor

$$\boldsymbol{\theta}_R := [\tau_{11}, \dots, \tau_{KL}]^T$$

kann im Landgrebe-Modell (3.1)

- (a) *unter dem AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1
und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3),*

und

- (b) *unter dem BS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_2
und entsprechender generalisierter Inverse \mathbf{G}_2 (vgl. Lemma 3.4),*

nicht (unverzerrt) geschätzt werden.

Beweis:

(a) Aus dem Beweis von Lemma 3.3 (b) erhält man:

$$\mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 = \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}.$$

Dann folgt mit der Kontrastmatrix \mathbf{C}_2 aus (3.17):

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_2^T \mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 &= \left[\mathbf{0}_{KL \times 2} \mid \mathbf{I}_{KL} \right] \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix} \\ &= \left[\mathbf{0}_{KL \times 2} \mid \mathbf{I}_{KL} (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L) \right] = \left[\mathbf{0}_{KL \times 2} \mid \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L \right] \\ &\neq \left[\mathbf{0}_{KL \times 2} \mid \mathbf{I}_{KL} \right] = \mathbf{C}_2^T. \end{aligned}$$

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur Schätzbarkeitsbedingung (2.61). Damit kann der reduzierte Parametervektor $\boldsymbol{\theta}_R = \mathbf{C}_2^T \boldsymbol{\theta}$ im Modell (3.1) unter dem AS Design nicht unverzerrt geschätzt werden.

(b) Mit $S = K$ in Lemma 3.1 (a) gilt:

$$\left(\frac{1}{K} \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L \right) (K \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L) = \mathbf{H}_K^2 \otimes \mathbf{I}_L = \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L.$$

Dann ergibt sich mit den Ergebnissen aus Lemma 3.4 analog zum Beweis von Lemma 3.3:

$$\begin{aligned} \mathbf{G}_2 \mathbf{M}_2 &= \frac{1}{4} \begin{bmatrix} 2 & -2 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -2 & 2 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & 4 \left(\frac{1}{K} \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L \right) (\mathbf{K} \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Multiplikation dieser Matrix mit der Kontrastmatrix \mathbf{C}_2 aus (3.17) liefert analog zu (a) die Ungleichung

$$\mathbf{C}_2^T \mathbf{G}_2 \mathbf{M}_2 = \left[\mathbf{0}_{KL \times 2} \mid \mathbf{I}_{KL} (\mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L) \right] \neq \left[\mathbf{0}_{KL \times 2} \mid \mathbf{I}_{KL} \right] = \mathbf{C}_2^T,$$

d.h. der reduzierte Parametervektor $\boldsymbol{\theta}_R = \mathbf{C}_2^T \boldsymbol{\theta}$ kann im Modell (3.1) auch unter dem BS Design nicht unverzerrt geschätzt werden.

■

In den in Kapitel 2.3 eingeführten generalisierten Äquivalenztheoremen wird vorausgesetzt, dass der Vektor $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ der analysierten linearen Kontraste im untersuchten linearen Modell unter den betrachteten Kandidatendesigns zumindest unverzerrt geschätzt werden kann. Bei Unterstellung des Landgrebe-Modells (3.1) erübrigt sich damit unter dem AS Design sowie unter dem BS Design die Durchführung von Optimalitätsuntersuchungen in Bezug auf die Schätzung des reduzierten Parametervektors $\boldsymbol{\theta}_R = \mathbf{C}_2^T \boldsymbol{\theta}$.

Stattdessen wird im folgenden Abschnitt der Vektor der Behandlungskontraste von L Behandlungen betrachtet.

3.4 Optimalitätsergebnisse für den Vektor der Behandlungskontraste

Die paarweisen Behandlungsdifferenzen von L Behandlungen können mittels des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ entsprechend definierter Behandlungskontraste untersucht werden. Dabei ist $\boldsymbol{\theta}$ der Parametervektor des Landgrebe-Modells (3.1) sowie

$$\mathbf{C}_3 = \left[\mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right]^T, \quad (3.19)$$

mit \mathbf{P}_L definiert wie in (3.2) mit $S = L$, die $(KL + 2) \times \binom{L}{2}$ Kontrastmatrix für das Schätzen der $K \binom{L}{2}$ paarweisen Behandlungsunterschiede zwischen den L Behandlungen (innerhalb jeder der K Zelllinien).

Beispiel 3.3

Für $K = 3$ Zelllinien und $L = 2$ Behandlungen hat die Kontrastmatrix \mathbf{C}_3 die Form

$$\mathbf{C}_3 = [0, 0, 1, -1, 1, -1, 1, -1]^T,$$

reduziert sich in dieser Situation also auf einen Kontrastvektor.

Die paarweisen Unterschiede zwischen $L = 3$ Behandlungen, bei Untersuchung von $K = 2$ verschiedenen Zelllinien, können unter Verwendung der Kontrastmatrix

$$\mathbf{C}_3 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & -1 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}^T$$

geschätzt werden.

Im Unterschied zum Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ (vgl. Abschnitt 3.2) ist der Vektor $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen im Landgrebe-Modell (3.1) unverzerrt schätzbar, wobei die Schätzbarkeit von $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ ebenso wie in der in Kapitel 3.3 beschriebenen Situation designabhängig ist.

Hier wird das **AS Design** als Kandidatendesign im Hinblick auf eine unverzerrte und minimalvariante Schätzung des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen im Modell (3.1) ausgewählt (vgl. Kapitel 3.1). Die Schätzbarkeit von $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ unter dem AS Design wird im folgenden Lemma 3.7 untersucht:

Lemma 3.7 (Schätzbarkeit von $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$)

Der Vektor $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen ist im Landgrebe-Modell (3.1) unter dem AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3), (unverzerrt) schätzbar.

Beweis:

Im Beweis von Lemma 3.3 (b) ist bereits

$$\mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 = \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}$$

gezeigt worden. Mit $S = L$ in Lemma 3.2 (c) gilt:

$$(\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L) = \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{H}_L = \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L.$$

Insgesamt ergibt sich damit unter Verwendung der Kontrastmatrix \mathbf{C}_3 aus (3.19):

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 &= \left[\mathbf{0}_{(L)} \mid \mathbf{0}_{(L)} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right] \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix} \\ &= \left[\mathbf{0}_{(L)} \mid \mathbf{0}_{(L)} \mid (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L) \right] \\ &= \left[\mathbf{0}_{(L)} \mid \mathbf{0}_{(L)} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right] = \mathbf{C}_3^T. \end{aligned}$$

Damit ist der Vektor $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ gemäß der Schätzbarkeitsbedingung (2.61) im Modell (3.1) unter dem AS Design unverzerrt schätzbar.

■

Mit dem Ergebnis aus Lemma 3.7 erfüllt das AS Design eine wesentliche Voraussetzung der in Kapitel 2.3 aufgeführten generalisierten Äquivalenztheoreme und eignet sich somit im Landgrebe-Modell (3.1) zur Durchführung von Optimalitätsuntersuchungen in Bezug auf den Vektor $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen.

Für $p \in (-\infty; 1]$ wird die ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ in Theorem 3.9 bewiesen; der entsprechende Nachweis der E -Optimalität erfolgt in Theorem 3.10. Für die Herleitung der Optimalität werden dabei verschiedene Eigenschaften der Kontrastmatrix \mathbf{C}_3 , in Bezug auf das AS Design (mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und entsprechender generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 , vgl. Lemma 3.3), benötigt. Diese sind in Lemma 3.8 zusammengefasst:

Lemma 3.8 (Eigenschaften der Kontrastmatrix \mathbf{C}_3)

Mit den Designpunkten \mathbf{x} (vgl. Bemerkung 2.4) sowie den Matrizen \mathbf{C}_3 , \mathbf{M}_1 und \mathbf{G}_1 (vgl. (3.19) sowie Lemma 3.3) sind die folgenden Aussagen gültig:

(a) $\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 = \frac{K}{L} \binom{L}{2} \mathbf{C}_3^T$.

(b) $\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 = \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T$.

(c) Die Matrix

$$(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ = \frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T$$

ist die Moore-Penrose-Inverse der Matrix $\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3$ aus (b).

(d) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} = \frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T.$$

(e) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ = \left[\frac{1}{K^2} \binom{L}{2} \right]^2 \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T.$$

(f) $\text{Tr} \{ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 \} = \frac{2K^2}{L} \binom{L}{2}^2.$

(g) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\text{Tr} \left\{ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} \right\} = \frac{2}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p}.$$

(h) Der Wert

$$\lambda_{\max} \{ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 \} = K^2 \binom{L}{2}$$

ist der größte Eigenwert der Matrix $\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3$ aus (b).

(i) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1^T \\ &= \frac{1}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & \mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

(j) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & \mathbf{x}^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{x} \\ &= \frac{1}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_j) \right], \end{aligned}$$

$$\text{mit } \bar{x}_j = \frac{1}{L} \sum_{r=1}^L x_{jr}, \quad j = 1, \dots, K.$$

Beweis:

Sei $S = L$ in Lemma 3.2.

(a) Mit Lemma 3.2 (c) gilt

$$(\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{H}_L) = \mathbf{1}_K^T \otimes \frac{1}{L} \mathbf{P}_L \mathbf{H}_L = \mathbf{1}_K^T \otimes \frac{1}{L} \mathbf{P}_L$$

und damit für das Produkt der Matrizen \mathbf{C}_3^T und \mathbf{G}_1 :

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 &= \frac{1}{4} \left[\mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right] \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & 4K \binom{L}{2} (\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{H}_L) \end{bmatrix} \\ &= K \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{0}_{(2)} \mid (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{H}_L) \right] \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right] = \frac{K}{L} \binom{L}{2} \mathbf{C}_3^T. \end{aligned}$$

(b) Mit (a) sowie der Definition der Kontrastmatrix \mathbf{C}_3 folgt:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \mathbf{C}_3^T \mathbf{C}_3 \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right] \left[\mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{0}_{(2)} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right]^T \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L)^T = \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{1}_K \otimes \mathbf{P}_L^T) \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{1}_K^T \mathbf{1}_K \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) = \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T. \end{aligned}$$

(c) (1) Mit (b) ergibt sich

$$\begin{aligned} \left[(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3) (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \right]^T &= \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \right]^T \\ &= \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3) (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+, \end{aligned}$$

d.h. die Matrix $(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3) (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+$ ist symmetrisch.

(2) Die Symmetrie der Matrix $(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)$ lässt sich analog zu (1) zeigen.

(3) Mit (b) sowie mit $q = 3$ in Lemma 3.2 (i) folgt:

$$\begin{aligned} &(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3) (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3) \\ &= \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = \frac{1}{L^2} \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} [\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T]^3 \\ &= \frac{1}{L^2} \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} L^2 \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3. \end{aligned}$$

(4) Entsprechend kann nachgewiesen werden, dass die beiden Matrizen $\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3$ und $(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+$ die Bedingung

$$(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3) (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ = (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+$$

erfüllen.

Mit (1)-(4) ist die Matrix $(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+$ die Moore-Penrose-Inverse der Matrix $\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3$ (vgl. [29], Searle, 1982, chapter 8.1).

(d) Unter Verwendung von (b) und (c) sowie mit $q = 2 - p$ in Lemma 3.2 (i) lässt sich für $p \in (-\infty; 1]$ zeigen:

$$\begin{aligned} &(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} = \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \right]^{1-p} \\ &= \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} [\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T]^{2-p} = \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{1-p} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T .$$

(e) Analog zu (d) ergibt sich mit (b) und (c) sowie mit $q = 3 - p$ in Lemma 3.2 (i):

$$\begin{aligned} & (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \\ &= \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \right]^{1-p} \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = \left[\frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} [\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T]^{3-p} \\ &= \left[\frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{2-p} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = \left[\frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T . \end{aligned}$$

(f) Mit (b) sowie mit Lemma 3.2 (j) folgt:

$$\text{Tr} \{ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 \} = \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \text{Tr} \{ \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \} = \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} 2 \binom{L}{2} = \frac{2K^2}{L} \binom{L}{2}^2 .$$

(g) Mit dem Resultat aus (d) sowie mit Lemma 3.2 (j) ergibt sich analog zu (f):

$$\begin{aligned} & \text{Tr} \left\{ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} \right\} \\ &= \frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \text{Tr} \{ \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \} = \frac{2}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} . \end{aligned}$$

(h) Sei \mathbf{A} eine beliebige $(n \times n)$ Matrix mit Eigenwerten λ_j und zugehörigen Eigenvektoren \mathbf{z}_j , $j = 1, \dots, n$. Setze

$$\mathbf{B} := c\mathbf{A} \quad , \quad c \in \mathcal{R} .$$

Dann ergeben sich aufgrund der Beziehung

$$\mathbf{B}\mathbf{z}_j = (c\mathbf{A})\mathbf{z}_j = c(\mathbf{A}\mathbf{z}_j) = c(\lambda_j \mathbf{z}_j) = (c\lambda_j) \mathbf{z}_j \quad , \quad j = 1, \dots, n \quad ,$$

die Eigenwerte der Matrix \mathbf{B} zu

$$\tilde{\lambda}_j := c\lambda_j \quad , \quad j = 1, \dots, n$$

(vgl. [29], Searle, 1982, p. 277).

Demzufolge ist der größte Eigenwert der Matrix \mathbf{B} gegeben durch

$$\lambda_{max} \{ \mathbf{B} \} = c \lambda_{max} \{ \mathbf{A} \} .$$

Setzt man $\mathbf{A} := \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T$, $c := \frac{K^2}{L} \binom{L}{2}$, so dass

$$\mathbf{B} = \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3$$

(vgl. (b)), so ergibt sich aus Lemma 3.2 (h) die Gleichung

$$\lambda_{max} \{ \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \} = L$$

und damit das gewünschte Resultat:

$$\lambda_{max} \{ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 \} = \lambda_{max} \{ \mathbf{B} \} = c \lambda_{max} \{ \mathbf{A} \}$$

$$= \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \lambda_{max} \{ \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \} = \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} L = K^2 \binom{L}{2} .$$

(i) Aufgrund der Symmetrie der Matrix \mathbf{G}_1 gilt:

$$\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1^T = \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 .$$

Damit ergibt sich

$$\mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 = (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1^T)^T = (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1)^T = \frac{K}{L} \binom{L}{2} \mathbf{C}_3 = \frac{K}{L} \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right]^T$$

als unmittelbare Konsequenz von (a) sowie der Definition der Kontrastmatrix \mathbf{C}_3 .

Weiterhin erhält man mit $q = 2$ in Lemma 3.2 (e):

$$\begin{aligned} (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L)^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) &= (\mathbf{1}_K \otimes \mathbf{P}_L^T) \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) \\ [(\mathbf{1}_K \otimes \mathbf{P}_L^T) \mathbf{P}_L] [\mathbf{P}_L^T (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L)] &= (\mathbf{1}_K \otimes \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L) (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L) \\ &= \mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L = \mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes [\mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L]^2 = \mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes [L^2 \mathbf{H}_L] . \end{aligned}$$

Insgesamt resultiert damit unter Verwendung von (a) und (e) sowie mit der Definition der Kontrastmatrix \mathbf{C}_3 für $p \in (-\infty; 1]$:

$$\begin{aligned}
& \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1^T \\
&= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^2 \left[\frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \\
&\cdot \left[\mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right]^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \left[\mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right] \\
&= \left[\frac{1}{KL} \right]^2 \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L)^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T (\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L) \end{bmatrix} \\
&= \frac{1}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & \mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}.
\end{aligned}$$

(j) Sei

$$\mathbf{x} = [1, -1, \tilde{\mathbf{x}}^T]^T, \quad \tilde{\mathbf{x}} = [\tilde{\mathbf{x}}_1^T, \dots, \tilde{\mathbf{x}}_K^T]^T$$

mit

$$\tilde{\mathbf{x}}_j = [x_{j1}, \dots, x_{jL}]^T, \quad j = 1, \dots, K$$

(vgl. Bemerkung 2.4), sowie

$$\bar{x}_j = \frac{1}{L} \sum_{r=1}^L x_{jr}, \quad j = 1, \dots, K.$$

Ausnutzung von Definition 3.1 liefert für $j = 1, \dots, K$ die Gleichung

$$\mathbf{H}_L \tilde{\mathbf{x}}_j = [\mathbf{I}_L - \frac{1}{L} \mathbf{1}_L \mathbf{1}_L^T] [x_{j1}, \dots, x_{jL}]^T = [x_{j1} - \bar{x}_j, \dots, x_{jL} - \bar{x}_j]^T$$

und damit für $i, j = 1, \dots, K$:

$$\tilde{\mathbf{x}}_i^T \mathbf{H}_L \tilde{\mathbf{x}}_j = [x_{i1}, \dots, x_{iL}] [x_{j1} - \bar{x}_j, \dots, x_{jL} - \bar{x}_j]^T = \sum_{r=1}^L x_{ir} (x_{jr} - \bar{x}_j).$$

Für den Vektor $\tilde{\mathbf{x}}$ lässt sich dann das folgende Resultat zeigen:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} &= \tilde{\mathbf{x}}^T \begin{bmatrix} \mathbf{H}_L & \cdots & \mathbf{H}_L \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{H}_L & \cdots & \mathbf{H}_L \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{x}}_1 \\ \vdots \\ \tilde{\mathbf{x}}_K \end{bmatrix} \\ &= [\tilde{\mathbf{x}}_1^T, \dots, \tilde{\mathbf{x}}_K^T] \begin{bmatrix} \sum_{j=1}^K \mathbf{H}_L \tilde{\mathbf{x}}_j \\ \vdots \\ \sum_{j=1}^K \mathbf{H}_L \tilde{\mathbf{x}}_j \end{bmatrix} = \sum_{i=1}^K \tilde{\mathbf{x}}_i^T \begin{bmatrix} \sum_{j=1}^K \mathbf{H}_L \tilde{\mathbf{x}}_j \end{bmatrix} \\ &= \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^K [\tilde{\mathbf{x}}_i^T \mathbf{H}_L \tilde{\mathbf{x}}_j] = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^K \sum_{r=1}^L [x_{ir} (x_{jr} - \bar{x}_j)] = \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_j) \right]. \end{aligned}$$

Insgesamt ergibt sich mit (i) das gewünschte Ergebnis:

$$\begin{aligned} &\mathbf{x}^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{x} \\ &= \frac{1}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} [1, -1, \tilde{\mathbf{x}}^T] \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & \mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \\ \tilde{\mathbf{x}} \end{bmatrix} \\ &= \frac{1}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} \\ &= \frac{1}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_j) \right]. \end{aligned}$$

■

Im folgenden Theorem 3.9 wird die ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungskontraste von L Behandlungen für $p \in (-\infty; 1]$ untersucht:

Theorem 3.9 (ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$)

Im Landgrebe-Modell (3.1) ist das AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3), ϕ_p -optimal für $p \in (-\infty; 1]$ für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen.

Beweis:

Mit Lemma 3.8 (g) und (j) lässt sich die Normalitätsungleichung des generalisierten Äquivalenztheorems 2.1 in die äquivalente Form

$$\sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_j) \right] \leq 2 \quad (3.20)$$

überführen. Gemäß Theorem 2.1 ist das AS Design dann ϕ_p -optimal für $p \in (-\infty; 1]$ für das Schätzen von $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$, wenn die Ungleichung (3.20) für alle Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ (mit strikter Gleichheit für die $2K \binom{L}{2}$ paarweise verschiedenen Trägerpunkte des AS Designs) erfüllt ist.

Die $2 \binom{KL}{2}$ paarweise verschiedenen Designpunkte \mathbf{x} spezifizieren für jedes Array den paarweisen Vergleich von jeweils zwei der KL möglichen Kombinationen der K Zelllinien mit den L Behandlungen (vgl. Kapitel 2.2). Explizit sind die Einträge $\{x_{ir}\}$ von

$$\mathbf{x} = [1, -1, x_{11}, \dots, x_{KL}]^T \quad (3.21)$$

für $i = 1, \dots, K$, $r = 1, \dots, L$ wie folgt definiert (vgl. Bemerkung 2.4):

$$x_{ir} := \begin{cases} 1, & \text{falls auf dem mit } \boldsymbol{x} \text{ korrespondierenden Array der grüne Farbstoff} \\ & \text{für die Kombination von Zelllinie } i \text{ und Behandlung } r \text{ verwendet wird} \\ -1, & \text{falls auf dem mit } \boldsymbol{x} \text{ korrespondierenden Array der rote Farbstoff} \\ & \text{für die Kombination von Zelllinie } i \text{ und Behandlung } r \text{ verwendet wird} \\ 0, & \text{falls die Kombination von Zelllinie } i \text{ und Behandlung } r \text{ auf dem mit} \\ & \boldsymbol{x} \text{ korrespondierenden Array überhaupt nicht verwendet wird} \end{cases} . \quad (3.22)$$

Damit hat jeweils genau einer der KL Einträge $\{x_{ir}\}$ von \boldsymbol{x} den Wert '+1' bzw. '-1'; alle übrigen Einträge $\{x_{ir}\}$ werden auf den Wert '0' gesetzt.

Für die gemäß (3.21) und (3.22) definierten Designpunkte \boldsymbol{x} werden die folgenden drei Fälle unterschieden:

Fall 1: Paarweise Vergleiche der Behandlungen $l \neq l'$, $l, l' \in \{1, \dots, L\}$, innerhalb derselben Zelllinie $k \in \{1, \dots, K\}$

Sei o.B.d.A.

$$x_{ir} := \begin{cases} 1, & i = k, r = l \\ -1, & i = k, r = l' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, K, r = 1, \dots, L .$$

Damit gilt $\bar{x}_j = 0$ für alle $j \in \{1, \dots, K\}$ und (3.20) ist erfüllt wegen

$$\sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_j) \right] = x_{kl} (x_{kl}) + x_{kl'} (x_{kl'}) = 2 .$$

Fall 2: Paarweise Vergleiche der Zelllinien $k \neq k'$, $k, k' \in \{1, \dots, K\}$, für dieselbe Behandlung $l \in \{1, \dots, L\}$

Sei o.B.d.A.

$$x_{ir} := \begin{cases} 1, & i = k, r = l \\ -1, & i = k', r = l \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, K, r = 1, \dots, L .$$

Dann ist

$$\bar{x}_j = \begin{cases} 1/L, & j = k \\ -1/L, & j = k' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad j = 1, \dots, K,$$

und es gilt

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_j) \right] \\ &= x_{kl} \{ (x_{kl} - \bar{x}_{k.}) + (x_{k'l} - \bar{x}_{k'.}) \} + x_{k'l} \{ (x_{kl} - \bar{x}_{k.}) + (x_{k'l} - \bar{x}_{k'.}) \} \\ &= 1 \left\{ \left(1 - \frac{1}{L}\right) + \left(-1 + \frac{1}{L}\right) \right\} + (-1) \left\{ \left(1 - \frac{1}{L}\right) + \left(-1 + \frac{1}{L}\right) \right\} = 0. \end{aligned}$$

Fall 3: Paarweise Vergleiche zweier verschiedener Behandlungen $l \neq l'$, $l, l' \in \{1, \dots, L\}$, in Kombination mit zwei unterschiedlichen Zelllinien $k \neq k'$, $k, k' \in \{1, \dots, K\}$

Sei o.B.d.A.

$$x_{ir} := \begin{cases} 1, & i = k, r = l \\ -1, & i = k', r = l' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, K, r = 1, \dots, L.$$

Damit resultiert (wie in Fall 2)

$$\bar{x}_j = \begin{cases} 1/L, & j = k \\ -1/L, & j = k' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad j = 1, \dots, K,$$

und es ergibt sich

$$\begin{aligned}
& \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j.}) \right] \\
&= x_{kl} \{(x_{kl} - \bar{x}_{k.}) + (x_{k'l} - \bar{x}_{k'.})\} + x_{k'l'} \{(x_{kl'} - \bar{x}_{k.}) + (x_{k'l'} - \bar{x}_{k'.})\} \\
&= 1 \left\{ \left(1 - \frac{1}{L}\right) + \left(0 + \frac{1}{L}\right) \right\} + (-1) \left\{ \left(0 - \frac{1}{L}\right) + \left(-1 + \frac{1}{L}\right) \right\} = 1 \cdot 1 + (-1) \cdot (-1) = 2.
\end{aligned}$$

Mit der obigen Fallunterscheidung ist gezeigt, dass die Ungleichung (3.20) für alle $2 \binom{KL}{2}$ paarweise verschiedenen Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ erfüllt ist. Da die in Fall 1 betrachteten Designpunkte \mathbf{x} den Trägerpunkten des AS Designs entsprechen (vgl. Kapitel 3.1.2), gilt zusätzlich strikte Gleichheit in (3.20) für alle $2K \binom{L}{2}$ Trägerpunkte des AS Designs.

Damit ist für $p \in (-\infty; 1]$ die ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen im Modell (3.1) nachgewiesen. ■

Zusätzlich zu den in Theorem 3.9 zusammengefassten Optimalitätsergebnissen lässt sich die E -Optimalität des AS Designs im Hinblick auf die Schätzung des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen zeigen.

Der entsprechende Optimalitätsnachweis wird in Theorem 3.10 geführt.

Theorem 3.10 (E-Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$)

Im Landgrebe-Modell (3.1) ist das AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3), E-optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen.

Beweis:

Zunächst wird eine problemadäquate Matrix \mathbf{E} gesucht, welche die Anforderungen (i)-(iii) aus dem generalisierten Äquivalenztheorem für E -Optimalität (Theorem 2.2) erfüllt.

Hierzu setzt man gemäß der Konstruktionsvorschrift aus Bemerkung 2.6:

$$\mathbf{E}_3 := \frac{1}{\text{Tr}\{\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3\}} \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 \quad . \quad (3.23)$$

Mit Lemma 3.8 (b) und (f) ergibt sich die Matrix \mathbf{E}_3 aus (3.23) zu

$$\mathbf{E}_3 = \frac{1}{2 \frac{K^2}{L} \binom{L}{2}} \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = \frac{1}{2 \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \quad . \quad (3.24)$$

Im Folgenden wird gezeigt, dass die durch (3.23) und (3.24) definierte Matrix \mathbf{E}_3 die Eigenschaften (i)-(iii) aus dem Theorem 2.2 erfüllt:

(1) Wegen

$$\mathbf{E}_3^T = \left[\frac{1}{2 \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \right]^T = \frac{1}{2 \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T = \mathbf{E}_3$$

ist die Matrix \mathbf{E}_3 symmetrisch.

(2) Mit $S = L$ in Lemma 3.2 (h) sind die Eigenwerte der Matrix $\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T$ gegeben durch $\mu_j = 0$ oder $\mu_j = L$, $j = 1, \dots, \binom{L}{2}$. Analog zu den Ausführungen im Beweis von Lemma 3.8 (h) ergeben sich dann die Eigenwerte λ_j der Matrix \mathbf{E}_3 wegen (3.24) zu

$$\lambda_j = \frac{1}{2 \binom{L}{2}} \mu_j \quad , \quad j = 1, \dots, \binom{L}{2} .$$

Damit besitzt die Matrix \mathbf{E}_3 die Eigenwerte $\lambda_j = 0$ oder $\lambda_j = \frac{1}{L-1}$ und ist demzufolge nicht-negativ definit.

(3) Schließlich gilt mit (3.23):

$$\text{Tr}\{\mathbf{E}_3\} = \frac{1}{\text{Tr}\{\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3\}} \text{Tr}\{\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3\} = 1 .$$

Mit (1)-(3) erfüllt die durch (3.23) definierte Matrix \mathbf{E}_3 die Anforderungen (i)-(iii) aus dem Theorem 2.2. Für die linke Seite der Normalitätsgleichung (2.64) dieses Theorems gilt dann mit (3.23), Lemma 3.8 (f) sowie mit $p = 0$ in Lemma 3.8 (j):

$$\begin{aligned}
& \mathbf{x}^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \mathbf{E}_3 (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{x} \\
&= \frac{1}{\text{Tr}\{\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3\}} \left\{ \mathbf{x}^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3) (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{x} \right\} \\
&= \frac{1}{2 \frac{K^2}{L} \binom{L}{2}} \left\{ \frac{1}{K^2} \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} L^0 \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right] \right\} \\
&= \frac{1}{2K^2 \binom{L}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right]. \tag{3.25}
\end{aligned}$$

Mit (3.25) sowie mit Lemma 3.8 (h) lässt sich die Normalitätsgleichung des generalisierten Äquivalenztheorems 2.2, in Analogie zum Beweis von Theorem 3.9, in die äquivalente Form

$$\sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right] \leq 2$$

(vgl. (3.20)) überführen. Die Gültigkeit dieser Ungleichung für alle Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ (mit strikter Gleichheit für die $2K \binom{L}{2}$ Trägerpunkte des AS Designs) ist bereits im Beweis von Theorem 3.9 gezeigt worden.

Damit ist, Theorem 2.2 folgend, das AS Design im Modell (3.1) E -optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen.

■

Fasst man die in Theorem 3.9 und Theorem 3.10 beschriebenen Resultate zusammen, so ist gezeigt worden, dass im Landgrebe-Modell (3.1) der Vektor $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ aller paarweisen Differenzen zwischen den L Behandlungen (innerhalb jeder der K Zelllinien) unter dem AS Design unverzerrt und minimalvariant geschätzt werden kann. Die gleichgewichteten Trägerpunkte des AS Designs analysieren diese paarweisen Behandlungsunterschiede auf den einzelnen Arrays.

Hervorzuheben ist, dass die in dieser Kontrastsituation nachgewiesene ϕ_p -Optimalität des AS Designs für alle $p \in [-\infty; 1]$ gilt. Insbesondere ist das AS Design damit auch A -optimal ($p = -1$ in Theorem 3.9), D -optimal ($p = 0$ in Theorem 3.9), T -optimal ($p = 1$ in Theorem 3.9) sowie E -optimal (Theorem 3.10) für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungskontraste. Die Optimalität des AS Designs im Hinblick auf die Analyse der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen ist somit *robust* gegenüber dem verwendeten Optimalitätskriterium.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der im Hinblick auf den Vektor der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen vorgestellt.

3.5 Optimalitätsergebnisse für den Vektor der Interaktionskontraste

Der Vektor der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien lässt sich in der Form $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ spezifizieren, wobei $\boldsymbol{\theta}$ wiederum der Parametervektor des Landgrebe-Modells (3.1) ist sowie

$$\mathbf{C}_4 = \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right]^T \quad (3.26)$$

die zugehörige $(KL + 2) \times \binom{K}{2}\binom{L}{2}$ Kontrastmatrix zur Schätzung der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien. Dabei sind \mathbf{P}_K bzw. \mathbf{P}_L definiert wie in (3.2) mit $S = K$ bzw. $S = L$.

Der schematische Aufbau der Kontrastmatrix \mathbf{C}_4 wird in Beispiel 3.4 illustriert.

Beispiel 3.4

Für $K = 3$ Zelllinien und $L = 2$ Behandlungen ist

$$\begin{aligned} \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L = \mathbf{P}_3 \otimes \mathbf{P}_2 &= \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \otimes \begin{bmatrix} 1 & -1 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 1 & -1 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 1 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Damit hat die Kontrastmatrix \mathbf{C}_4 die Form

$$\mathbf{C}_4 = \left[\mathbf{0}_3 \mid \mathbf{0}_3 \mid \mathbf{P}_3 \otimes \mathbf{P}_2 \right]^T = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & 1 \end{bmatrix}^T.$$

Sollen hingegen $L = 3$ Behandlungen bei Verwendung von $K = 2$ verschiedenen Zelllinien miteinander verglichen werden, so ergibt sich entsprechend

$$\begin{aligned} \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L = \mathbf{P}_2 \otimes \mathbf{P}_3 &= \begin{bmatrix} 1 & -1 \end{bmatrix} \otimes \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & -1 & 1 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

und demzufolge

$$\mathbf{C}_4 = \left[\mathbf{0}_3 \mid \mathbf{0}_3 \mid \mathbf{P}_2 \otimes \mathbf{P}_3 \right]^T = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & -1 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & -1 & 1 \end{bmatrix}^T.$$

Im Unterschied zum Kapitel 3.4 ist hier neben dem **AS Design** das **BS Design** als zweites Kandidatendesign im Hinblick auf eine unverzerrte und minimalvariante Schätzung des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien im Landgrebe-Modell (3.1) ausgewählt worden (vgl. Kapitel 3.1).

Die Schätzbarkeit von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ im Modell (3.1) ist wiederum designabhängig. Das folgende Lemma 3.11 untersucht die Schätzbarkeit von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ unter den beiden hier betrachteten Kandidatendesigns:

Lemma 3.11 (Schätzbarkeit von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$)

Der Vektor $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien ist im Landgrebe-Modell (3.1)

- (a) unter dem AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1
und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3),

und

- (b) unter dem BS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_2
und entsprechender generalisierter Inverse \mathbf{G}_2 (vgl. Lemma 3.4),

(unverzerrt) schätzbar.

Beweis:

- (a) Aus dem Beweis von Lemma 3.3 (b) ergibt sich:

$$\mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 = \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}.$$

Weiterhin gilt mit $S = L$ in Lemma 3.2 (c):

$$(\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L)(\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L) = \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{H}_L = \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L.$$

Mit der Kontrastmatrix \mathbf{C}_4 aus (3.26) folgt schließlich:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{M}_1 &= \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right] \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix} \\ &= \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L)(\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L) \right] \\ &= \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right] = \mathbf{C}_4^T. \end{aligned}$$

Damit ist der Vektor $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ gemäß der Schätzbarkeitsbedingung (2.61) im Modell (3.1) unter dem AS Design unverzerrt schätzbar.

(b) Aus dem Beweis von Lemma 3.6 (b) erhält man:

$$\mathbf{G}_2 \mathbf{M}_2 = \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & -\frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L \end{bmatrix}.$$

Mit $S = K$ in Lemma 3.2 (c) folgt:

$$(\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L)(\mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L) = \mathbf{P}_K \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{P}_L = \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L.$$

Mit der Kontrastmatrix \mathbf{C}_4 aus (3.26) ergibt sich dann analog zu (a)

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{M}_2 &= \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{H}_K \otimes \mathbf{I}_L) \right] \\ &= \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right] = \mathbf{C}_4^T, \end{aligned}$$

d.h. der Vektor $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ ist im Modell (3.1) auch unter dem BS Design unverzerrt schätzbar.

■

Die ϕ_p -Optimalität der beiden in dieser Arbeit betrachteten Kandidatendesigns für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien ist abhängig von den Anzahlen verwendeter Zelllinien (K) und Behandlungen (L) und wird für $p \in (-\infty; 1]$ in Theorem 3.14 bzw. in Theorem 3.16 gezeigt. Die E -Optimalität dieser beiden Versuchsanlagen für die Schätzung von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ wird in Theorem 3.15 bzw. in Theorem 3.17 nachgewiesen.

Für die Herleitung dieser Optimalitätsresultate werden verschiedene Charakteristika der Kontrastmatrix \mathbf{C}_4 , in Bezug auf das AS Design (mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 , vgl. Kapitel 3.1.2) und das BS Design (mit Momentenmatrix \mathbf{M}_2 und entsprechender generalisierter Inverse \mathbf{G}_2 , vgl. Kapitel 3.1.3), benötigt.

Diese Eigenschaften sind in Lemma 3.12 sowie in Lemma 3.13 aufgeführt.

Lemma 3.12 (Eigenschaften der Kontrastmatrix C_4 - AS Design)

Mit den Designpunkten \mathbf{x} (vgl. Bemerkung 2.4) sowie den Matrizen C_4 , M_1 und G_1 (vgl. (3.26) sowie Lemma 3.3) sind die folgenden Aussagen gültig:

(a) $C_4^T G_1 = \frac{K}{L} \binom{L}{2} C_4^T$.

(b) $C_4^T G_1 C_4 = \frac{K}{L} \binom{L}{2} (P_K P_K^T \otimes P_L P_L^T)$.

(c) Die Matrix

$$(C_4^T G_1 C_4)^+ = \frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} (P_K P_K^T \otimes P_L P_L^T)$$

ist die Moore-Penrose-Inverse der Matrix $C_4^T G_1 C_4$ aus (b).

(d) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$(C_4^T G_1 C_4)^+ (C_4^T G_1 C_4)^{1-p} = \frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} (P_K P_K^T \otimes P_L P_L^T) .$$

(e) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & (C_4^T G_1 C_4)^+ (C_4^T G_1 C_4)^{1-p} (C_4^T G_1 C_4)^+ \\ &= \left[\frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} (P_K P_K^T \otimes P_L P_L^T) . \end{aligned}$$

(f) $Tr \{C_4^T G_1 C_4\} = 4 \frac{K}{L} \binom{K}{2} \binom{L}{2}^2$.

(g) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$Tr \left\{ (C_4^T G_1 C_4)^+ (C_4^T G_1 C_4)^{1-p} \right\} = 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} .$$

(h) Der Wert

$$\lambda_{\max} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \} = K^2 \binom{L}{2}$$

ist der größte Eigenwert der Matrix $\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4$ aus (b).

(i) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1^T \\ &= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

(j) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & \mathbf{x}^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{x} \\ &= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i - \bar{x}_j), \end{aligned}$$

$$\text{mit } \bar{x}_i = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L x_{ij}, \quad i = 1, \dots, K, \quad \text{und} \quad \bar{x}_j = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K x_{ij}, \quad j = 1, \dots, L.$$

Beweis:

Sei situationsabhängig $S = K$ oder $S = L$ in Lemma 3.2.

(a) Mit Lemma 3.2 (c) gilt:

$$(\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{H}_L) = \mathbf{P}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{P}_L \mathbf{H}_L = \mathbf{P}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{P}_L = \frac{1}{L} (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L).$$

Damit resultiert für das Produkt der Matrizen \mathbf{C}_4^T und \mathbf{G}_1 :

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 &= \frac{1}{4} \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right] \begin{bmatrix} 1 & -1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ -1 & 1 & \mathbf{0}_{KL}^T \\ \mathbf{0}_{KL} & \mathbf{0}_{KL} & 4K \binom{L}{2} (\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{H}_L) \end{bmatrix} \\ &= K \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{I}_K \otimes \frac{1}{L} \mathbf{H}_L) \right] \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right] = \frac{K}{L} \binom{L}{2} \mathbf{C}_4^T. \end{aligned}$$

(b) Mit (a) sowie der Definition der Kontrastmatrix \mathbf{C}_4 folgt:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \mathbf{C}_4^T \mathbf{C}_4 \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right] \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right]^T \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L) (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L)^T = \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T). \end{aligned}$$

(c) (1) Die Matrix $(\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)$ ist symmetrisch, d.h.

$$(\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)^T = (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T)^T \otimes (\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)^T = (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T).$$

Mit (b) ergibt sich aus dieser Eigenschaft unmittelbar die Symmetrie der Matrix

$$(\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4) (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+:$$

$$\begin{aligned} &\left[(\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4) (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \right]^T \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)^T (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)^T \\ &= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \right] \left[\frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \right] \\ &= (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4) (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+. \end{aligned}$$

(2) Die Symmetrie der Matrix $(\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)$ kann analog zu (1) gezeigt werden.

(3) Mit (b) sowie mit $q = 3$ in Lemma 3.2 (i) folgt:

$$\begin{aligned} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4) (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4) &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)^3 \\ &= \frac{1}{(KL)^2} \frac{K}{L} \binom{L}{2} \left([\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T]^3 \otimes [\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T]^3 \right) = \frac{1}{(KL)^2} \frac{K}{L} \binom{L}{2} (K^2 \mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes L^2 \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) = \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4. \end{aligned}$$

(4) Entsprechend kann nachgewiesen werden, dass die beiden Matrizen $\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4$ und $(\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+$ die Bedingung

$$(\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4) (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ = (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+$$

erfüllen.

Mit (1)-(4) ist die Matrix $(\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+$ die Moore-Penrose-Inverse der Matrix $\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4$ (vgl. [29], Searle, 1982, chapter 8.1).

(d) In Analogie zum Beweis der Moore-Penrose-Bedingung (3) in (c) ergibt sich mit (b), (c) sowie mit $q = 2 - p$ in Lemma 3.2 (i) für $p \in (-\infty; 1]$:

$$\begin{aligned} &(\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} \\ &= \frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \right]^{1-p} \\ &= \frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)^{2-p} \\ &= \frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (K^{1-p} \mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes L^{1-p} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \\ &= \frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T). \end{aligned}$$

(e) Analog zu (d) lässt sich mit (b) und (c) sowie mit $q = 3 - p$ in Lemma 3.2 (i) zeigen:

$$\begin{aligned}
& (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \\
&= \left[\frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)^{3-p} \\
&= \left[\frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (K^{2-p} \mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes L^{2-p} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \\
&= \left[\frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T).
\end{aligned}$$

(f) Mit der bekannten Eigenschaft

$$\text{Tr} \{ \mathbf{A} \otimes \mathbf{B} \} = \text{Tr} \{ \mathbf{A} \} \text{Tr} \{ \mathbf{B} \}$$

(vgl. [29], Searle, 1982, chapter 10.7), (b) sowie mit Lemma 3.2 (j) resultiert:

$$\begin{aligned}
\text{Tr} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \} &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \text{Tr} \{ \mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \} \\
&= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \text{Tr} \{ \mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \} \text{Tr} \{ \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \} = 4 \frac{K}{L} \binom{K}{2} \binom{L}{2}^2.
\end{aligned}$$

(g) Mit dem Resultat aus (d) sowie mit Lemma 3.2 (j) ergibt sich analog zu (f):

$$\begin{aligned}
& \text{Tr} \left\{ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} \right\} \\
&= \frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \text{Tr} \{ \mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \} \\
&= \frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \left[4 \binom{K}{2} \binom{L}{2} \right] \\
&= \frac{4}{K^2} \binom{K}{2} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} = \frac{4}{K^2} \frac{K(K-1)}{2} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p}
\end{aligned}$$

$$= \frac{2}{K^2} K^2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2}\right]^{1-p} (KL)^{-p} = 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2}\right]^{1-p} (KL)^{-p}.$$

(h) Die Eigenwerte der Matrix $\mathbf{A} \otimes \mathbf{B}$ ergeben sich durch Multiplikation der Eigenwerte der Matrix \mathbf{A} mit den Eigenwerten der Matrix \mathbf{B} (vgl. [29], Searle, 1982, chapter 10.7). Explizit ist damit der größte Eigenwert der Matrix $\mathbf{A} \otimes \mathbf{B}$ gegeben durch

$$\lambda_{max} \{\mathbf{A} \otimes \mathbf{B}\} = \lambda_{max} \{\mathbf{A}\} \lambda_{max} \{\mathbf{B}\}.$$

Hierbei bezeichnen $\lambda_{max} \{\mathbf{A}\}$ bzw. $\lambda_{max} \{\mathbf{B}\}$ die größten Eigenwerte der Matrizen \mathbf{A} bzw. \mathbf{B} . Für eine beliebige Konstante $c \in \mathcal{R}$ gilt dann:

$$\lambda_{max} \{c(\mathbf{A} \otimes \mathbf{B})\} = c \lambda_{max} \{\mathbf{A} \otimes \mathbf{B}\} = c \lambda_{max} \{\mathbf{A}\} \lambda_{max} \{\mathbf{B}\}$$

(vgl. [29], Searle, 1982, p. 277).

Lemma 3.2 (h) impliziert die beiden folgenden Gleichungen:

$$\lambda_{max} \{\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T\} = K \quad , \quad \lambda_{max} \{\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T\} = L \quad .$$

Insgesamt lässt sich dann mit (b) das gewünschte Resultat zeigen:

$$\begin{aligned} \lambda_{max} \{\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4\} &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \lambda_{max} \{\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T\} \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \lambda_{max} \{\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T\} \lambda_{max} \{\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T\} = K^2 \binom{L}{2}. \end{aligned}$$

(i) Wegen der Symmetrie der Matrix \mathbf{G}_1 ergibt sich die Matrix $\mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4$ mit (a) zu:

$$\mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 = (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1^T)^T = (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1)^T = \frac{K}{L} \binom{L}{2} \mathbf{C}_4.$$

Weiterhin gilt mit $q = 2$ in Lemma 3.2 (e):

$$\begin{aligned} &(\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L)^T (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L) \\ &= \mathbf{P}_K^T \mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L = [\mathbf{P}_K^T \mathbf{P}_K]^2 \otimes [\mathbf{P}_L^T \mathbf{P}_L]^2 \\ &= K^2 \mathbf{H}_K \otimes L^2 \mathbf{H}_L = (KL)^2 (\mathbf{H}_K \otimes \mathbf{H}_L). \end{aligned}$$

Damit resultiert unter Verwendung von (a) und (e) sowie mit der Definition der Kontrastmatrix \mathbf{C}_4 für $p \in (-\infty; 1]$:

$$\begin{aligned}
& \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1^T \\
&= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^2 \left[\frac{1}{K^2 \binom{L}{2}} \right]^2 \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \\
&\cdot \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right]^T (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right] \\
&= \frac{1}{(KL)^2} \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L)^T (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) (\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L) \end{bmatrix} \\
&= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}.
\end{aligned}$$

(j) Sei, wie im Beweis von Lemma 3.8 (j),

$$\mathbf{x} = [1, -1, \tilde{\mathbf{x}}^T]^T, \quad \tilde{\mathbf{x}} = [\tilde{\mathbf{x}}_1^T, \dots, \tilde{\mathbf{x}}_K^T]^T,$$

mit

$$\tilde{\mathbf{x}}_i = [x_{i1}, \dots, x_{iL}]^T, \quad i = 1, \dots, K,$$

sowie

$$\bar{x}_{i\cdot} = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L x_{ij} \quad (i = 1, \dots, K) \quad , \quad \bar{x}_{\cdot j} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K x_{ij} \quad (j = 1, \dots, L)$$

und

$$\bar{x}_{\cdot\cdot} = \frac{1}{KL} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \bar{x}_{i\cdot} = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L \bar{x}_{\cdot j} \quad .$$

Aus der speziellen Versuchsanlage von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten folgt, dass jeweils genau einer der KL Einträge $\{x_{ij}\}$, $i = 1, \dots, K$, $j = 1, \dots, L$, von

$$\tilde{\mathbf{x}} = [x_{11}, \dots, x_{KL}]^T$$

auf den Wert '+1' bzw. auf den Wert '-1' gesetzt wird; alle übrigen Einträge $\{x_{ij}\}$ von \mathbf{x} erhalten den Wert '0' (vgl. Beweis von Theorem 3.9). Damit ergibt sich zwangsläufig

$$\bar{x}_{..} = 0.$$

(1) Im Beweis von Lemma 3.8 (j) ist das folgende Resultat gezeigt worden:

$$\tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L \left[x_{ij} \sum_{s=1}^K (x_{sj} - \bar{x}_s) \right].$$

Multiplikation mit $1/K$ liefert das folgende Ergebnis:

$$\begin{aligned} \frac{1}{K} \tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} &= \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} \left[\frac{1}{K} \sum_{s=1}^K (x_{sj} - \bar{x}_s) \right] \\ &= \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} \left[\frac{1}{K} \sum_{s=1}^K x_{sj} - \frac{1}{K} \sum_{s=1}^K \bar{x}_s \right] = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (\bar{x}_{.j} - \bar{x}_{..}) = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (\bar{x}_{.j}). \end{aligned}$$

(2) Mit $S = L$ in Definition 3.1 ergibt sich analog zum Beweis von Lemma 3.8 (j) für $i = 1, \dots, K$:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{x}}_i^T \mathbf{H}_L \tilde{\mathbf{x}}_i &= [x_{i1}, \dots, x_{iL}] \left[\mathbf{I}_L - \frac{1}{L} \mathbf{1}_L \mathbf{1}_L^T \right] [x_{i1}, \dots, x_{iL}]^T \\ &= [x_{i1}, \dots, x_{iL}] [x_{i1} - \bar{x}_i, \dots, x_{iL} - \bar{x}_i]^T = \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i). \end{aligned}$$

Damit lässt sich für den Vektor $\tilde{\mathbf{x}}$ das folgende Resultat zeigen:

$$\tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} = [\tilde{\mathbf{x}}_1^T, \dots, \tilde{\mathbf{x}}_K^T] \begin{bmatrix} \mathbf{H}_L & & \mathbf{0} \\ & \ddots & \\ \mathbf{0} & & \mathbf{H}_L \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tilde{\mathbf{x}}_1 \\ \vdots \\ \tilde{\mathbf{x}}_K \end{bmatrix}$$

$$= \sum_{i=1}^K \tilde{\mathbf{x}}_i^T \mathbf{H}_L \tilde{\mathbf{x}}_i = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i).$$

Zusammenführen von (1) und (2) liefert mit $S = K$ in Definition 3.1:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{H}_K \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} &= \tilde{\mathbf{x}}^T \left[(\mathbf{I}_K - \frac{1}{K} \mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T) \otimes \mathbf{H}_L \right] \tilde{\mathbf{x}} \\ &= \tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{I}_K \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} - \frac{1}{K} \tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{1}_K \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} \\ &= \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i) - \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (\bar{x}_j) \\ &= \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i - \bar{x}_j). \end{aligned}$$

Damit sowie mit dem Resultat aus (i) ergibt sich insgesamt das gewünschte Ergebnis:

$$\begin{aligned} &\mathbf{x}^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{x} \\ &= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} [1, -1, \tilde{\mathbf{x}}^T] \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \\ \tilde{\mathbf{x}} \end{bmatrix} \\ &= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \tilde{\mathbf{x}}^T [\mathbf{H}_K \otimes \mathbf{H}_L] \tilde{\mathbf{x}} \\ &= \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i - \bar{x}_j). \end{aligned}$$

■

Lemma 3.13 (Eigenschaften der Kontrastmatrix C_4 - BS Design)

Mit den Designpunkten \mathbf{x} (vgl. Bemerkung 2.4) sowie den Matrizen C_4 , M_2 und G_2 (vgl. (3.26) sowie Lemma 3.4) sind die folgenden Aussagen gültig:

(a) $C_4^T G_2 = \frac{L}{K} \binom{K}{2} C_4^T$.

(b) $C_4^T G_2 C_4 = \frac{L}{K} \binom{K}{2} (P_K P_K^T \otimes P_L P_L^T)$.

(c) Die Matrix

$$(C_4^T G_2 C_4)^+ = \frac{1}{L^3 K \binom{K}{2}} (P_K P_K^T \otimes P_L P_L^T)$$

ist die Moore-Penrose-Inverse der Matrix $C_4^T G_2 C_4$ aus (b).

(d) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$(C_4^T G_2 C_4)^+ (C_4^T G_2 C_4)^{1-p} = \frac{1}{L^2 \binom{K}{2}} \left[\frac{L}{K} \binom{K}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} (P_K P_K^T \otimes P_L P_L^T) .$$

(e) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & (C_4^T G_2 C_4)^+ (C_4^T G_2 C_4)^{1-p} (C_4^T G_2 C_4)^+ \\ &= \left[\frac{1}{L^2 \binom{K}{2}} \right]^2 \left[\frac{L}{K} \binom{K}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} (P_K P_K^T \otimes P_L P_L^T) . \end{aligned}$$

(f) $Tr \{ C_4^T G_2 C_4 \} = 4 \frac{L}{K} \binom{L}{2} \binom{K}{2}^2$.

(g) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$Tr \left\{ (C_4^T G_2 C_4)^+ (C_4^T G_2 C_4)^{1-p} \right\} = 2 \left(1 - \frac{1}{L} \right) \left[\frac{L}{K} \binom{K}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} .$$

(h) Der Wert

$$\lambda_{\max} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4 \} = L^2 \binom{K}{2}$$

ist der größte Eigenwert der Matrix $\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4$ aus (b).

(i) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^{1-p} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2^T \\ &= \left[\frac{L}{K} \binom{K}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{2 \times 2} & \mathbf{0}_{2 \times KL} \\ \mathbf{0}_{KL \times 2} & \mathbf{H}_K \otimes \mathbf{H}_L \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

(j) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & \mathbf{x}^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^{1-p} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2^T \mathbf{x} \\ &= \left[\frac{L}{K} \binom{K}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i \cdot} - \bar{x}_{\cdot j}), \end{aligned}$$

$$\text{mit } \bar{x}_{i \cdot} = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L x_{ij}, \quad i = 1, \dots, K, \quad \text{und} \quad \bar{x}_{\cdot j} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K x_{ij}, \quad j = 1, \dots, L.$$

Beweis:

Der Beweis kann, durch situationsabhängige Anwendung der Resultate von Lemma 3.2 auf die Spezialfälle $S = K$ bzw. $S = L$, analog zum Beweis von Lemma 3.12 durchgeführt werden.

■

Bemerkung 3.3

Es ist zu beachten, dass sich die in Lemma 3.13 aufgeführten Rechenregeln gegenüber denen aus Lemma 3.12 ausschließlich in den Vorfaktoren der ermittelten Summen und Matrizen unterscheiden. Im Speziellen sind in diesen Vorfaktoren, gegenüber den Vorfaktoren aus Lemma 3.12, die Indizes K und L vertauscht.

Diese Vertauschung von K und L wird dadurch hervorgerufen, dass das AS Design und das BS Design prinzipiell denselben Versuchsaufbau haben und sich lediglich darin unterscheiden, dass unter dem AS Design die L Behandlungen paarweise innerhalb der K Zelllinien verglichen werden, während unter dem BS Design in umgekehrter Weise Paarvergleiche der K Zelllinien (separat für jede der L Behandlungen) durchgeführt werden.

Die Bemerkung 3.3 impliziert den interessanten Aspekt, dass im Unterschied zum Vektor der Behandlungskontraste (vgl. Kapitel 3.4) das AS Design im Modell (3.1) nur dann ϕ_p -optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien ist, wenn die Anzahlen K und L in einer bestimmten Beziehung zueinander stehen.

Zunächst wird wiederum der Fall reellwertiger $p \in (-\infty; 1]$ betrachtet:

Theorem 3.14 (ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$)

Im Landgrebe-Modell (3.1) ist das AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3), dann und nur dann ϕ_p -optimal für $p \in (-\infty; 1]$ für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien, wenn die Anzahlen K und L die Bedingung $K \geq L$ erfüllen.

Beweis:

Wie beim Beweis von Theorem 3.9 lässt sich die Normalitätsgleichung des generalisierten Äquivalenztheorems 2.1 mit Lemma 3.12 (g) und (j) in die äquivalente Form

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i - \bar{x}_j) \leq 2 \left(1 - \frac{1}{K} \right) \quad (3.27)$$

überführen. Damit ist das AS Design gemäß Theorem 2.1 genau dann ϕ_p -optimal für $p \in (-\infty; 1]$ für das Schätzen von $C_4^T \theta$, wenn die Ungleichung (3.27) für alle Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ (mit strikter Gleichheit für die $2K \binom{L}{2}$ paarweise verschiedenen Trägerpunkte des AS Designs) erfüllt ist.

Seien die Einträge $\{x_{ij}\}$, $i = 1, \dots, K$, $j = 1, \dots, L$, der Designpunkte

$$\mathbf{x} = [1, -1, x_{11}, \dots, x_{KL}]^T$$

definiert wie in (3.22).

Es werden dieselben drei Fälle unterschieden wie beim Beweis von Theorem 3.9:

Fall 1: Paarweise Vergleiche der Behandlungen $l \neq l'$, $l, l' \in \{1, \dots, L\}$, innerhalb derselben Zelllinie $k \in \{1, \dots, K\}$

Sei o.B.d.A.

$$x_{ij} := \begin{cases} 1, & i = k, j = l \\ -1, & i = k, j = l' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, K, j = 1, \dots, L$$

(vgl. Beweis von Theorem 3.9). Damit gilt $\bar{x}_i = 0$ für alle $i \in \{1, \dots, K\}$ sowie

$$\bar{x}_{\cdot j} = \begin{cases} 1/K, & j = l \\ -1/K, & j = l' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad j = 1, \dots, L,$$

und (3.27) ist erfüllt wegen

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i - \bar{x}_{\cdot j}) &= x_{kl} (x_{kl} - \bar{x}_k - \bar{x}_{\cdot l}) + x_{kl'} (x_{kl'} - \bar{x}_k - \bar{x}_{\cdot l'}) \\ &= 1 \left(1 - \frac{1}{K}\right) + (-1) \left(-1 + \frac{1}{K}\right) = \left(1 - \frac{1}{K}\right) + \left(1 - \frac{1}{K}\right) = 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right). \end{aligned}$$

Fall 2: Paarweise Vergleiche der Zelllinien $k \neq k'$, $k, k' \in \{1, \dots, K\}$, für dieselbe Behandlung $l \in \{1, \dots, L\}$

Sei, wie im Beweis von Theorem 3.9, o.B.d.A.

$$x_{ij} := \begin{cases} 1, & i = k, j = l \\ -1, & i = k', j = l \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, K, j = 1, \dots, L.$$

Dann ist, analog zu Fall 1, $\bar{x}_{.j} = 0$ für alle $j \in \{1, \dots, L\}$ sowie

$$\bar{x}_{i.} = \begin{cases} 1/L, & i = k \\ -1/L, & i = k' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, K,$$

und es gilt:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) &= x_{kl} (x_{kl} - \bar{x}_{k.} - \bar{x}_{.l}) + x_{k'l} (x_{k'l} - \bar{x}_{k'.} - \bar{x}_{.l}) \\ &= 1 \left(1 - \frac{1}{L}\right) + (-1) \left(-1 + \frac{1}{L}\right) = \left(1 - \frac{1}{L}\right) + \left(1 - \frac{1}{L}\right) = 2 \left(1 - \frac{1}{L}\right). \end{aligned} \quad (3.28)$$

Damit sowie mit (3.27) ergibt sich:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) &\leq 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \\ \Leftrightarrow 2 \left(1 - \frac{1}{L}\right) &\leq 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \Leftrightarrow \frac{1}{L} \geq \frac{1}{K} \Leftrightarrow K \geq L. \end{aligned}$$

Die Ungleichung (3.27) ist somit dann und nur dann erfüllt, wenn die Anzahlen K und L die Bedingung $K \geq L$ erfüllen.

Fall 3: Paarweise Vergleiche zweier verschiedener Behandlungen $l \neq l'$, $l, l' \in \{1, \dots, L\}$,
in Kombination mit zwei unterschiedlichen Zelllinien $k \neq k'$, $k, k' \in \{1, \dots, K\}$

Sei o.B.d.A.

$$x_{ij} := \begin{cases} 1, & i = k, j = l \\ -1, & i = k', j = l' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, K, j = 1, \dots, L$$

(vgl. Beweis von Theorem 3.9). Damit gilt (wie in Fall 2)

$$\bar{x}_{i\cdot} = \begin{cases} 1/L, & i = k \\ -1/L, & i = k' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, K,$$

und entsprechend (wie in Fall 1)

$$\bar{x}_{\cdot j} = \begin{cases} 1/K, & j = l \\ -1/K, & j = l' \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}, \quad j = 1, \dots, L.$$

Man erhält schließlich:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) &= x_{kl} (x_{kl} - \bar{x}_{k\cdot} - \bar{x}_{\cdot l}) + x_{k'l'} (x_{k'l'} - \bar{x}_{k'\cdot} - \bar{x}_{\cdot l'}) \\ &= 1 \left(1 - \frac{1}{L} - \frac{1}{K}\right) + (-1) \left(-1 + \frac{1}{L} + \frac{1}{K}\right) = \left(1 - \frac{1}{L} - \frac{1}{K}\right) + \left(1 - \frac{1}{L} - \frac{1}{K}\right) \\ &= 2 \left(1 - \frac{1}{L} - \frac{1}{K}\right) < 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right). \end{aligned}$$

Mit der obigen Fallunterscheidung ist nachgewiesen, dass die Ungleichung (3.27) für alle $2 \binom{KL}{2}$ paarweise verschiedenen Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ dann und nur dann erfüllt ist, wenn $K \geq L$ gilt. Für die in Fall 1 betrachteten $2K \binom{L}{2}$ Trägerpunkte des AS Designs (vgl. Kapitel 3.1.2) gilt zusätzlich strikte Gleichheit in (3.27).

Insgesamt ist damit für $p \in (-\infty; 1]$ bewiesen, dass im Modell (3.1) das AS Design dann und nur dann ϕ_p -optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien ist, wenn die Bedingung $K \geq L$ erfüllt ist.

■

Der entsprechende Nachweis der E -Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ erfolgt in Theorem 3.15.

Theorem 3.15 (E-Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$)

Im Landgrebe-Modell (3.1) ist das AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3), dann und nur dann E-optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien, wenn die Anzahlen K und L die Bedingung $K \geq L$ erfüllen.

Beweis:

Wie beim Beweis von Theorem 3.10 wird zunächst eine problemadäquate Matrix \mathbf{E} gesucht, welche die Eigenschaften (i)-(iii) aus dem generalisierten Äquivalenztheorem für E -Optimalität (Theorem 2.2) besitzt.

Zu diesem Zweck setzt man in Analogie zum Vorgehen beim Beweis von Theorem 3.10:

$$\mathbf{E}_4 := \frac{1}{\text{Tr} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \}} \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \quad . \quad (3.29)$$

Mit Lemma 3.12 (b) und (f) ergibt sich die Matrix \mathbf{E}_4 aus (3.29) zu

$$\begin{aligned} \mathbf{E}_4 &= \frac{1}{4 \frac{K}{L} \binom{K}{2} \binom{L}{2}^2} \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \\ &= \frac{1}{4 \binom{K}{2} \binom{L}{2}} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \quad . \end{aligned} \quad (3.30)$$

Im Folgenden wird demonstriert, dass die durch (3.29) und (3.30) definierte Matrix \mathbf{E}_4 die Eigenschaften (i)-(iii) aus dem Theorem 2.2 erfüllt:

- (1) Die Symmetrie der Matrix $(\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)$ ist bereits beim Beweis von Lemma 3.12 (c) gezeigt worden. Mit (3.30) ergibt sich die Symmetrie der Matrix \mathbf{E}_4 als unmittelbare Konsequenz dieses Resultats.
- (2) Mit $S = K$ in Lemma 3.2 (h) besitzt die Matrix $\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T$ die Eigenwerte $\mu_i = 0$ oder $\mu_i = K$, $i = 1, \dots, \binom{K}{2}$. Entsprechend sind mit $S = L$ in Lemma 3.2 (h) die Eigenwerte der Matrix $\mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T$ gegeben durch $\eta_j = 0$ oder $\eta_j = L$, $j = 1, \dots, \binom{L}{2}$. Analog zu den Ausführungen im Beweis von Lemma 3.12 (h) ergeben sich dann die Eigenwerte λ_{ij} der Matrix \mathbf{E}_4 wegen (3.30) zu

$$\lambda_{ij} := \frac{1}{4 \binom{K}{2} \binom{L}{2}} \mu_i \eta_j, \quad i = 1, \dots, \binom{K}{2}, \quad j = 1, \dots, \binom{L}{2}.$$

Damit besitzt die Matrix \mathbf{E}_4 die Eigenwerte $\lambda_{ij} = 0$ oder $\lambda_{ij} = \frac{1}{(K-1)(L-1)}$ und ist demzufolge nicht-negativ definit.

- (3) Schließlich resultiert mit (3.29):

$$\text{Tr} \{ \mathbf{E}_4 \} = \frac{1}{\text{Tr} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \}} \text{Tr} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \} = 1.$$

Mit (1)-(3) erfüllt die durch (3.29) definierte Matrix \mathbf{E}_4 die Anforderungen (i)-(iii) aus dem Theorem 2.2. Für die linke Seite der Normalitätsungleichung (2.64) dieses Theorems ergibt sich dann mit (3.29), Lemma 3.12 (f) sowie mit $p = 0$ in Lemma 3.12 (j):

$$\begin{aligned} & \mathbf{x}^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{E}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{x} \\ &= \frac{1}{\text{Tr} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \}} \left\{ \mathbf{x}^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4) (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1^T \mathbf{x} \right\} \\ &= \frac{1}{4 \frac{K}{L} \binom{K}{2} \binom{L}{2}^2} \frac{K}{L} \binom{L}{2} (KL)^0 \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i \cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \\ &= \frac{1}{4 \binom{K}{2} \binom{L}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i \cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{1}{2K(K-1)\binom{L}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) \\
&= \frac{1}{2\left(1 - \frac{1}{K}\right)} \frac{1}{K^2\binom{L}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}). \tag{3.31}
\end{aligned}$$

Mit (3.31) sowie mit Lemma 3.12 (h) lässt sich die Normalitätsgleichung des generalisierten Äquivalenztheorems 2.2 wie im Beweis von Theorem 3.14 in die äquivalente Form

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) \leq 2\left(1 - \frac{1}{K}\right)$$

(vgl. (3.27)) überführen. Im Beweis von Theorem 3.14 ist bereits nachgewiesen worden, dass diese Ungleichung dann und nur dann für alle Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ erfüllt ist (mit strikter Gleichheit für die $2K\binom{L}{2}$ Trägerpunkte des AS Designs), wenn $K \geq L$ gilt.

Damit ist, Theorem 2.2 folgend, das AS Design im Modell (3.1) E -optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien dann und nur dann, wenn für die Anzahlen K und L die Bedingung $K \geq L$ erfüllt ist.

■

Theorem 3.14 sowie Theorem 3.15 kann entnommen werden, dass unter dem Landgrebe-Modell (3.1) die ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien im Unterschied zum Vektor $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungskontraste (vgl. Kapitel 3.4) dann und nur dann gegeben ist, wenn die Anzahl K der Zelllinien mindestens genauso groß ist wie die Anzahl L der Behandlungen. Liegt hingegen die umgekehrte Relation zwischen K und L vor, d.h. $L > K$, so liefert das BS Design (vgl. Kapitel 3.1.3) eine präzisere Schätzung von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ als das AS Design.

Die Ergebnisse der im Modell (3.1) unter dem BS Design im Hinblick auf die Schätzung von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen sind in Theorem 3.16 und in Theorem 3.17 zusammengefasst.

Theorem 3.16 (ϕ_p -Optimalität des BS Designs für das Schätzen von $C_4^T \theta$)

Im Landgrebe-Modell (3.1) ist das BS Design, mit Momentenmatrix M_2 und zugehöriger generalisierter Inverse G_2 (vgl. Lemma 3.4), dann und nur dann ϕ_p -optimal für $p \in (-\infty; 1]$ für das Schätzen des Vektors $C_4^T \theta$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien, wenn die Anzahlen K und L die Bedingung $L \geq K$ erfüllen.

Beweis:

Mit Lemma 3.13 (g) und (j) kann die Normalitätsgleichung des Äquivalenztheorems 2.1 in Analogie zum Beweis von Theorem 3.14 in die äquivalente Form

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) \leq 2 \left(1 - \frac{1}{L}\right) \quad (3.32)$$

überführt werden. Theorem 2.1 folgend ist das BS Design damit genau dann ϕ_p -optimal für $p \in (-\infty; 1]$ für das Schätzen von $C_4^T \theta$, wenn die Ungleichung (3.32) für alle Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ (mit strikter Gleichheit für die $2L \binom{K}{2}$ paarweise verschiedenen Trägerpunkte des BS Designs) erfüllt ist.

Wir unterscheiden dieselben drei Fälle wie beim Beweis von Theorem 3.14:

Fall 1: Paarweise Vergleiche der Behandlungen $l \neq l'$, $l, l' \in \{1, \dots, L\}$, innerhalb derselben Zelllinie $k \in \{1, \dots, K\}$

Im Beweis von Theorem 3.14 ist in dieser Situation bereits die Gültigkeit der Gleichung

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) = 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \quad (3.33)$$

hergeleitet worden. Dem Vorgehen beim Beweis von Theorem 3.14 (Fall 2) entsprechend, ergibt sich mit (3.32) und (3.33) das folgende Resultat:

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) \leq 2 \left(1 - \frac{1}{L}\right)$$

$$\Leftrightarrow 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \leq 2 \left(1 - \frac{1}{L}\right) \Leftrightarrow \frac{1}{K} \geq \frac{1}{L} \Leftrightarrow L \geq K \quad .$$

Damit ist die Ungleichung (3.32) dann und nur dann erfüllt, wenn die Anzahlen K und L die Bedingung $L \geq K$ erfüllen.

Fall 2: Paarweise Vergleiche der Zelllinien $k \neq k'$, $k, k' \in \{1, \dots, K\}$, für dieselbe Behandlung $l \in \{1, \dots, L\}$

Diese Situation entspricht den $2L \binom{K}{2}$ Trägerpunkten des BS Designs (vgl. Kapitel 3.1.3). Für diese Designpunkte ist im Beweis von Theorem 3.14 bereits das folgende Resultat gezeigt worden:

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) = 2 \left(1 - \frac{1}{L}\right).$$

Damit gilt für die $2L \binom{K}{2}$ Trägerpunkte des BS Designs strikte Gleichheit in (3.32).

Fall 3: Paarweise Vergleiche zweier verschiedener Behandlungen $l \neq l'$, $l, l' \in \{1, \dots, L\}$, in Kombination mit zwei unterschiedlichen Zelllinien $k \neq k'$, $k, k' \in \{1, \dots, K\}$

Wie im Beweis von Theorem 3.14 ergibt sich in dieser Situation die Gleichung

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) = 2 \left(1 - \frac{1}{L} - \frac{1}{K}\right).$$

Damit ist wegen

$$2 \left(1 - \frac{1}{L} - \frac{1}{K}\right) < 2 \left(1 - \frac{1}{L}\right).$$

die Ungleichung (3.32) erfüllt.

Mit der obigen Fallunterscheidung ist bewiesen, dass die Ungleichung (3.32) für alle $2 \binom{KL}{2}$ paarweise verschiedenen Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ dann und nur dann erfüllt ist, wenn $L \geq K$ gilt. Für die in Fall 2 betrachteten $2L \binom{K}{2}$ Trägerpunkte des BS Designs gilt zusätzlich strikte Gleichheit in (3.32).

Mit diesem Resultat ist insgesamt nachgewiesen, dass im Modell (3.1) das BS Design für $p \in (-\infty; 1]$ dann und nur dann ϕ_p -optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien ist, wenn K und L die Bedingung $L \geq K$ erfüllen.

■

Theorem 3.17 (E-Optimalität des BS Designs für das Schätzen von $C_4^T \theta$)

Im Landgrebe-Modell (3.1) ist das BS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_2 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_2 (vgl. Lemma 3.4), dann und nur dann E-optimal für das Schätzen des Vektors $C_4^T \theta$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien, wenn die Anzahlen K und L die Bedingung $L \geq K$ erfüllen.

Beweis:

Analog zum Beweis von Theorem 3.15 wird

$$\tilde{\mathbf{E}}_4 := \frac{1}{\text{Tr}\{\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4\}} \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4 \quad (3.34)$$

gesetzt. Mit Lemma 3.13 (b) und (f) ergibt sich die Matrix $\tilde{\mathbf{E}}_4$ aus (3.34) zu

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{E}}_4 &= \frac{1}{4 \frac{L}{K} \binom{L}{2} \binom{K}{2}^2} \frac{L}{K} \binom{K}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \\ &= \frac{1}{4 \binom{K}{2} \binom{L}{2}} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \quad . \end{aligned} \quad (3.35)$$

Damit entspricht die Matrix $\tilde{\mathbf{E}}_4$ der Matrix \mathbf{E}_4 aus dem Beweis von Theorem 3.15, d.h. $\tilde{\mathbf{E}}_4 = \mathbf{E}_4$, und erfüllt demzufolge, wie bereits im Beweis von Theorem 3.15 demonstriert worden ist, die Eigenschaften (i)-(iii) aus dem generalisierten Äquivalenztheorem 2.2.

Für die linke Seite der Normalitätsgleichung (2.64) von Theorem 2.2 ergibt sich mit (3.34), Lemma 3.13 (f) sowie mit $p = 0$ in Lemma 3.13 (j):

$$\begin{aligned} & \mathbf{x}^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^+ \tilde{\mathbf{E}}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2^T \mathbf{x} \\ &= \frac{1}{\text{Tr}\{\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4\}} \left\{ \mathbf{x}^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4 (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4) (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4)^+ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2^T \mathbf{x} \right\} \\ &= \frac{1}{4 \frac{L}{K} \binom{L}{2} \binom{K}{2}^2} \frac{L}{K} \binom{K}{2} (KL)^0 \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{1}{4\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \\
&= \frac{1}{2L(L-1)\binom{K}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \\
&= \frac{1}{2\left(1 - \frac{1}{L}\right)} \frac{1}{L^2\binom{K}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) . \tag{3.36}
\end{aligned}$$

Mit (3.36) sowie mit Lemma 3.13 (h) lässt sich die Normalitätsungleichung des generalisierten Äquivalenztheorems 2.2, wie im Beweis von Theorem 3.16, in die äquivalente Form

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \leq 2\left(1 - \frac{1}{L}\right)$$

(vgl. (3.32)) überführen. Im Beweis von Theorem 3.16 ist bereits nachgewiesen worden, dass diese Ungleichung dann und nur dann für alle Designpunkte $\mathbf{x} \in \chi$ erfüllt ist (mit strikter Gleichheit für die $2L\binom{K}{2}$ Trägerpunkte des BS Designs), wenn $L \geq K$ gilt.

Damit ist, Theorem 2.2 folgend, das BS Design im Modell (3.1) E -optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien dann und nur dann, wenn die Anzahlen K und L die Bedingung $L \geq K$ erfüllen.

■

Der Vektor $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien kann im Landgrebe-Modell (3.1), unabhängig von den Anzahlen verwendeter Behandlungen und Zelllinien, sowohl unter dem AS Design als auch unter dem BS Design unverzerrt geschätzt werden (vgl. Lemma 3.11).

Mit den Resultaten aus den Theoremen 3.14-3.17 lässt sich zusätzlich nachweisen, dass der Vektor $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ unter dem AS Design mit minimaler Varianz geschätzt werden kann, wenn die Anzahl verwendeter Zelllinien größer ist als die Anzahl der Behandlungen (d.h. $K > L$). In umgekehrter Weise liefert das BS Design eine minimalvariante Schätzung von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$, wenn mehr Behandlungen als Zelllinien verwendet werden (d.h. $L > K$). Für den Spezialfall $K = L$ weisen beide Designs die gleiche Effizienz für das Schätzen der Interaktionskontraste $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ auf.

Dieses interessante Ergebnis lässt sich wie folgt begründen:

Bemerkung 3.4

Mit Lemma 3.12 (b) sowie Lemma 3.13 (b) ergibt sich die Varianz des Schätzers von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ unter dem AS Design zu

$$\text{Var} \left(\mathbf{C}_4^T \hat{\boldsymbol{\theta}} \mid AS \right) = \sigma^2 \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 = \sigma^2 \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) \quad (3.37)$$

und unter dem BS Design entsprechend zu

$$\text{Var} \left(\mathbf{C}_4^T \hat{\boldsymbol{\theta}} \mid BS \right) = \sigma^2 \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_2 \mathbf{C}_4 = \sigma^2 \frac{L}{K} \binom{K}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T) . \quad (3.38)$$

Die *Effizienz* des AS Designs gegenüber dem BS Design hängt demzufolge nur von den Vorfaktoren in (3.37) bzw. (3.38) ab. Sie ergibt sich mit (3.37) und (3.38) zu:

$$\text{eff}(AS; BS) = \frac{1/\frac{K}{L} \binom{L}{2}}{1/\frac{L}{K} \binom{K}{2}} = \frac{\frac{L}{K} \binom{K}{2}}{\frac{K}{L} \binom{L}{2}} = \frac{L(K-1)}{K(L-1)} = \frac{KL(1-\frac{1}{K})}{KL(1-\frac{1}{L})} = \frac{1-\frac{1}{K}}{1-\frac{1}{L}} . \quad (3.39)$$

Es müssen drei Situationen unterschieden werden:

(1) $K = L$

Mit $K = L$ in (3.39) erhalten wir

$$\text{eff}(AS; BS) = 1 .$$

Für diesen Spezialfall können somit die Interaktionskontraste $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ im Landgrebe-Modell (3.1) unter beiden Versuchsplänen mit *gleicher Effizienz*, d.h. mit *gleich großer Varianz*, geschätzt werden.

(2) $K > L$

Mit $K > L$ in (3.39) resultiert

$$\text{eff}(AS; BS) > 1 .$$

In Situationen, in denen die Anzahl verwendeter Zelllinien größer ist als die Anzahl der Behandlungen, können also die Interaktionskontraste $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ im Landgrebe-Modell (3.1) unter dem AS Design mit *größerer Effizienz* und damit mit *kleinerer Varianz* geschätzt werden als unter dem BS Design.

(3) $K < L$

Mit $K < L$ in (3.39) ergibt sich das entgegengesetzte Effizienzverhältnis, d.h.

$$eff(AS; BS) < 1.$$

Unter der Annahme, dass weniger Zelllinien verwendet werden als Behandlungen, können demzufolge die Interaktionskontraste $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ im Landgrebe-Modell (3.1) unter dem BS Design mit *größerer Effizienz* und damit mit *kleinerer Varianz* geschätzt werden als unter dem AS Design.

Die in den Theoremen 3.14-3.17 nachgewiesene ϕ_p -Optimalität von AS Design und BS Design für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien gilt im Landgrebe-Modell (3.1), in Abhängigkeit von der vorliegenden Beziehung zwischen den Anzahlen K und L (vgl. Bemerkung 3.4), wiederum für alle $p \in [-\infty; 1]$.

Insbesondere sind beide Versuchsanlagen damit situationsbezogen auch A -optimal ($p = -1$ in Theorem 3.14 bzw. in Theorem 3.16), D -optimal ($p = 0$ in Theorem 3.14 bzw. in Theorem 3.16), T -optimal ($p = 1$ in Theorem 3.14 bzw. in Theorem 3.16) sowie E -optimal (Theorem 3.15 bzw. Theorem 3.17) für das Schätzen von $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$.

Die Optimalität beider Versuchspläne im Hinblick auf die Analyse der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien ist somit, den Ergebnissen aus Kapitel 3.4 entsprechend, *robust* gegenüber dem verwendeten Optimalitätskriterium.

Im nächsten Abschnitt wird abschließend untersucht, ob sich die in Kapitel 3.4 sowie in Kapitel 3.5 beschriebenen Optimalitätsergebnisse auch auf das Problem einer unverzerrten und minimalvarianten Schätzung des aus den $\binom{L}{2}$ *Behandlungskontrasten* und den $\binom{K}{2}$ $\binom{L}{2}$ *Interaktionskontrasten* zusammengesetzten Vektors übertragen lassen.

3.6 Optimalitätsergebnisse für den Vektor der Behandlungskontraste und der Interaktionskontraste

Die Kontrastmatrix \mathbf{C}_5 des Vektors $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ für die Schätzung der Behandlungskontraste von L Behandlungen (vgl. Kapitel 3.4) sowie der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien (vgl. Kapitel 3.5) ergibt sich durch Zusammenfügen der zugehörigen Kontrastmatrizen

$$\mathbf{C}_3 = \left[\mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right]^T$$

(des Vektors $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der $\binom{L}{2}$ Behandlungskontraste, vgl. (3.19)) und

$$\mathbf{C}_4 = \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2}\binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right]^T$$

(des Vektors $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der $\binom{K}{2}\binom{L}{2}$ Interaktionskontraste, vgl. (3.26)), d.h.

$$\mathbf{C}_5 = \left[\mathbf{C}_3 \mid \mathbf{C}_4 \right]. \quad (3.40)$$

Damit hat die Kontrastmatrix \mathbf{C}_5 die Dimension $(KL + 2) \times \left[\binom{L}{2} + \binom{K}{2}\binom{L}{2} \right]$; der Vektor $\boldsymbol{\theta}$ der zugehörigen linearen Kontraste $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ ist wiederum der Parametervektor des Landgrebe-Modells (3.1).

In Analogie zum Kapitel 3.4 wird das **AS Design** wieder als einziges Kandidatendesign im Hinblick auf eine unverzerrte und minimalvariante Schätzung des Vektors $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungs- und der Interaktionskontraste im Modell (3.1) ausgewählt (vgl. Kapitel 3.1).

Die Schätzbarkeit von $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ unter dem AS Design wird im folgenden Lemma 3.18 untersucht:

Lemma 3.18 (Schätzbarkeit von $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$)

Der Vektor $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungskontraste von L Behandlungen und der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien ist im Landgrebe-Modell (3.1) unter dem AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3), (unverzerrt) schätzbar.

Beweis:

Mit Lemma 3.7 und Lemma 3.11 (a) sowie der Definition der Kontrastmatrix C_5 (vgl. (3.40)) ergibt sich

$$C_5^T G_1 M_1 = \begin{bmatrix} C_3^T \\ C_4^T \end{bmatrix} G_1 M_1 = \begin{bmatrix} C_3^T G_1 M_1 \\ C_4^T G_1 M_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_3^T \\ C_4^T \end{bmatrix} = C_5^T.$$

Damit ist der Vektor $C_5^T \boldsymbol{\theta}$ gemäß der Schätzbarkeitsbedingung (2.61) im Modell (3.1) unter dem AS Design unverzerrt schätzbar. ■

Mit Lemma 3.18 erfüllt das AS Design eine wesentliche Voraussetzung der in Kapitel 2.3 aufgeführten generalisierten Äquivalenztheoreme und eignet sich somit im Landgrebe-Modell (3.1) zur Durchführung von Optimalitätsuntersuchungen in Bezug auf den Vektor $C_5^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungs- und der Interaktionskontraste.

Für $p \in (-\infty; 1]$ wird die ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen der linearen Kontraste $C_5^T \boldsymbol{\theta}$ in Theorem 3.20 bewiesen; der entsprechende Nachweis der E -Optimalität erfolgt in Theorem 3.21.

Für die Herleitung der Optimalität werden dabei wiederum verschiedene Eigenschaften der Kontrastmatrix C_5 , in Bezug auf das AS Design (mit Momentenmatrix M_1 und entsprechender generalisierter Inverse G_1 , vgl. Lemma 3.3), benötigt. Diese sind in Lemma 3.19 zusammengefasst:

Lemma 3.19 (Eigenschaften der Kontrastmatrix C_5)

Mit den Designpunkten \boldsymbol{x} (vgl. Bemerkung 2.4) sowie den Matrizen C_5 , M_1 und G_1 (vgl. (3.40) sowie Lemma 3.3) sind die folgenden Aussagen gültig:

(a)

$$C_5^T G_1 C_5 = \begin{bmatrix} C_3^T G_1 C_3 & \mathbf{0}_{\binom{L}{2} \times \binom{K}{2} \binom{L}{2}} \\ \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2} \times \binom{L}{2}} & C_4^T G_1 C_4 \end{bmatrix}$$

mit

$$\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 = \frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \quad , \quad \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 = \frac{K}{L} \binom{L}{2} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)$$

(vgl. Lemma 3.8 (b) bzw. Lemma 3.12 (b)).

(b) Die Matrix

$$(\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5)^+ = \begin{bmatrix} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ & \mathbf{0}_{\binom{L}{2} \times \binom{K}{2} \binom{L}{2}} \\ \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2} \times \binom{L}{2}} & (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \end{bmatrix}$$

mit

$$(\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ = \frac{1}{K^2 L \binom{L}{2}} \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \quad , \quad (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ = \frac{1}{K^3 L \binom{L}{2}} (\mathbf{P}_K \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T)$$

(vgl. Lemma 3.8 (c) bzw. Lemma 3.12 (c)) ist die Moore-Penrose-Inverse der Matrix $\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5$ aus (a).

(c) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & (\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5)^+ (\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5)^{1-p} \\ &= \begin{bmatrix} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} & \mathbf{0}_{\binom{L}{2} \times \binom{K}{2} \binom{L}{2}} \\ \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2} \times \binom{L}{2}} & (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} \end{bmatrix} . \end{aligned}$$

(d) Für $p \in (-\infty; 1]$ gilt:

$$\begin{aligned} & (\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5)^+ (\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5)^{1-p} (\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5)^+ \\ &= \begin{bmatrix} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^{1-p} (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3)^+ & \mathbf{0}_{\binom{L}{2} \times \binom{K}{2} \binom{L}{2}} \\ \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2} \times \binom{L}{2}} & (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^{1-p} (\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^+ \end{bmatrix} . \end{aligned}$$

$$(e) \quad \text{Tr} \{ \mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5 \} = 2 \frac{K^3}{L} \binom{L}{2}^2 .$$

(f) *Der Wert*

$$\lambda_{\max} \{ \mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5 \} = K^2 \binom{L}{2}$$

ist der größte Eigenwert der Matrix $\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5$ aus (a).

Beweis:

(a) Mit $S = K$ in Lemma 3.2 (a), Lemma 3.8 (a) sowie der Definition der Kontrastmatrizen \mathbf{C}_3 und \mathbf{C}_4 (vgl. (3.19) bzw. (3.26)) ergibt sich:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{L}{2}} \mid \mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \right] \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2}} \mid \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2}} \mid \mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L \right]^T \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} [\mathbf{1}_K^T \otimes \mathbf{P}_L] [\mathbf{P}_K \otimes \mathbf{P}_L]^T = \frac{K}{L} \binom{L}{2} [\mathbf{1}_K^T \mathbf{P}_K^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T] \\ &= \frac{K}{L} \binom{L}{2} [(\mathbf{P}_K \mathbf{1}_K)^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T] = \frac{K}{L} \binom{L}{2} \left[\mathbf{0}_{\binom{K}{2}}^T \otimes \mathbf{P}_L \mathbf{P}_L^T \right] = \mathbf{0}_{\binom{L}{2} \times \binom{K}{2} \binom{L}{2}} . \end{aligned}$$

Aufgrund der Symmetrie der Matrix \mathbf{G}_1 folgt aus dieser Gleichung direkt

$$\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 = (\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4)^T = \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2} \times \binom{L}{2}} .$$

Mit diesen Resultaten sowie der Definition der Kontrastmatrix \mathbf{C}_5 lässt sich das gewünschte Ergebnis zeigen:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5 &= \begin{bmatrix} \mathbf{C}_3^T \\ \mathbf{C}_4^T \end{bmatrix} \mathbf{G}_1 \begin{bmatrix} \mathbf{C}_3 & \mathbf{C}_4 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 & \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \\ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 & \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 & \mathbf{0}_{\binom{L}{2} \times \binom{K}{2} \binom{L}{2}} \\ \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2} \times \binom{L}{2}} & \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \end{bmatrix} . \end{aligned}$$

(b) Seien gegeben zwei beliebige Matrizen \mathbf{B} und \mathbf{D} mit zugehörigen Moore-Penrose-Inversen \mathbf{B}^+ und \mathbf{D}^+ sowie eine blockdiagonale Matrix \mathbf{A} mit

$$\mathbf{A} := \begin{bmatrix} \mathbf{B} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{D} \end{bmatrix}.$$

Dann gilt:

$$\mathbf{A}^+ = \begin{bmatrix} \mathbf{B}^+ & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{D}^+ \end{bmatrix}$$

(vgl. [14], Harville, 1997, p. 122). Mit (a) sowie mit

$$\mathbf{A} := \mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5, \quad \mathbf{B} := \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3, \quad \mathbf{D} := \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4$$

erhält man das gewünschte Resultat.

(c) ergibt sich für $p \in (-\infty; 1]$ aus (a) und (b).

(d) ergibt sich aus (b) und (c).

(e) Mit (a) sowie mit Lemma 3.8 (f) und mit Lemma 3.12 (f) gilt:

$$\begin{aligned} \text{Tr} \{ \mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5 \} &= \text{Tr} \{ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 \} + \text{Tr} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \} \\ &= 2 \frac{K^2}{L} \binom{L}{2}^2 + 4 \frac{K}{L} \binom{K}{2} \binom{L}{2}^2 = 2 \frac{K}{L} \binom{L}{2}^2 \left[K + 2 \binom{K}{2} \right] \\ &= 2 \frac{K}{L} \binom{L}{2}^2 [K + K(K-1)] = 2 \frac{K^3}{L} \binom{L}{2}^2. \end{aligned}$$

(f) Mit (a) ergeben sich die Eigenwerte der Matrix $\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5$ aus den Eigenwerten der Blockmatrizen $\mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3$ und $\mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4$ (vgl. [14], Harville, 1997, p. 522). Damit resultiert unter Verwendung der Ergebnisse aus Lemma 3.8 (h) sowie aus Lemma 3.12 (h):

$$\begin{aligned} \lambda_{\max} \{ \mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5 \} &= \max \left[\lambda_{\max} \{ \mathbf{C}_3^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_3 \}, \lambda_{\max} \{ \mathbf{C}_4^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_4 \} \right] \\ &= \max \left[K^2 \binom{L}{2}, K^2 \binom{L}{2} \right] = K^2 \binom{L}{2}. \end{aligned}$$

■

Die ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungs-
kontraste von L Behandlungen und der Interaktionskontraste von L Behandlungen und
 K Zelllinien wird für $p \in (-\infty; 1]$ im folgenden Theorem 3.20 untersucht:

Theorem 3.20 (ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$)

Im Landgrebe-Modell (3.1) ist das AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger
generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3), ϕ_p -optimal für $p \in (-\infty; 1]$ für das Schätzen
des Vektors $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungskontraste von L Behandlungen und der Interaktions-
kontraste von L Behandlungen und K Zelllinien.

Beweis:

Wiederum ist die Gültigkeit der Normalitätsungleichung (2.50) für alle $\mathbf{x} \in \chi$ zu zeigen.
Mit der Kontrastmatrix \mathbf{C}_5 aus (3.40) und Lemma 3.19 (d) ergibt sich die linke Seite
dieser Ungleichung unter Verwendung von Lemma 3.8 (j) und Lemma 3.12 (j) zu

$$\begin{aligned} & \frac{1}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right] \\ & + \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \end{aligned}$$

(siehe auch Beweis zu Lemma 3.19 (a)). Für die rechte Seite dieser Ungleichung erhält
man entsprechend mit Lemma 3.19 (c), Lemma 3.8 (g) sowie Lemma 3.12 (g):

$$\frac{2}{K^2} \left[\frac{K^2}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} L^{-p} + 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \left[\frac{K}{L} \binom{L}{2} \right]^{1-p} (KL)^{-p} .$$

Somit ist

$$\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right] + \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \leq 2 \quad (3.41)$$

für alle $\mathbf{x} \in \chi$ nachzuweisen, mit Gleichheit für die $2K \binom{L}{2}$ paarweise verschiedenen Träger-
punkte des AS Designs.

Analog zu den Beweisen der Theoreme 3.9 und 3.14 sind drei Fälle zu unterscheiden:

Fall 1: Paarweise Vergleiche der Behandlungen $l \neq l'$, $l, l' \in \{1, \dots, L\}$, innerhalb derselben Zelllinie $k \in \{1, \dots, K\}$

In diesem Fall ergibt sich

$$\sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j.}) \right] = 2 \quad (\text{vgl. Beweis von Theorem 3.9})$$

und

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) = 2 \left(1 - \frac{1}{K}\right) \quad (\text{vgl. Beweis von Theorem 3.14}),$$

so dass Gleichheit in (3.41) gilt.

Fall 2: Paarweise Vergleiche der Zelllinien $k \neq k'$, $k, k' \in \{1, \dots, K\}$, für dieselbe Behandlung $l \in \{1, \dots, L\}$

In diesem Fall erhält man

$$\sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j.}) \right] = 0 \quad (\text{vgl. Beweis von Theorem 3.9})$$

sowie

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i.} - \bar{x}_{.j}) = 2 \left(1 - \frac{1}{L}\right) \quad (\text{vgl. Beweis von Theorem 3.14}).$$

Damit ist (3.41) wegen

$$2 \left(1 - \frac{1}{L}\right) < 2$$

erfüllt.

Fall 3: Paarweise Vergleiche zweier verschiedener Behandlungen $l \neq l'$, $l, l' \in \{1, \dots, L\}$,
in Kombination mit zwei unterschiedlichen Zelllinien $k \neq k'$, $k, k' \in \{1, \dots, K\}$

Hier resultieren die Gleichungen

$$\sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right] = 2 \quad (\text{vgl. Beweis von Theorem 3.9})$$

und

$$\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) = 2 \left(1 - \frac{1}{L} - \frac{1}{K} \right) \quad (\text{vgl. Beweis von Theorem 3.14}),$$

so dass (3.41) gilt.

■

Zusätzlich zu den Optimalitätsergebnissen aus Theorem 3.20 lässt sich wiederum auch die E -Optimalität des AS Designs im Hinblick auf die Schätzung der linearen Kontraste $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ zeigen.

Der entsprechende Optimalitätsnachweis wird in Theorem 3.21 geführt.

Theorem 3.21 (E -Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$)

Im Landgrebe-Modell (3.1) ist das AS Design, mit Momentenmatrix \mathbf{M}_1 und zugehöriger generalisierter Inverse \mathbf{G}_1 (vgl. Lemma 3.3), E -optimal für das Schätzen des Vektors $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungskontraste von L Behandlungen und der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien.

Beweis:

Die Matrix

$$\mathbf{E}_5 = \begin{bmatrix} \frac{1}{K} \mathbf{E}_3 & \mathbf{0}_{\binom{L}{2} \times \binom{K}{2} \binom{L}{2}} \\ \mathbf{0}_{\binom{K}{2} \binom{L}{2} \times \binom{L}{2}} & \left(1 - \frac{1}{K}\right) \mathbf{E}_4 \end{bmatrix},$$

mit \mathbf{E}_3 wie in (3.23) und \mathbf{E}_4 wie in (3.29), ist symmetrisch, nicht-negativ definit und erfüllt $\text{Tr}\{\mathbf{E}_5\} = 1$ (vgl. Beweise zu Theorem 3.10 und Theorem 3.15).

Unter Verwendung von (3.25) und (3.31) (vgl. Beweise zu Theorem 3.10 und Theorem 3.15) ergibt sich damit die linke Seite der Normalitätsungleichung (2.51) in Analogie zum Beweis von Theorem 3.20 zu

$$\begin{aligned} & \frac{1}{K} \left\{ \frac{1}{2K^2 \binom{L}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right] \right\} \\ & + \left(1 - \frac{1}{K}\right) \left\{ \frac{1}{1 - \frac{1}{K}} \frac{1}{2K^2 \binom{L}{2}} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \right\} \\ & = \frac{1}{2K^2 \binom{L}{2}} \left\{ \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right] + \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \right\}. \end{aligned}$$

Da mit Lemma 3.19 (f) der maximale Eigenwert von $\mathbf{C}_5^T \mathbf{G}_1 \mathbf{C}_5$ gleich $K^2 \binom{L}{2}$ ist, ist die Gültigkeit der folgenden Ungleichung nachzuweisen:

$$\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \sum_{r=1}^L \left[x_{ir} \sum_{j=1}^K (x_{jr} - \bar{x}_{j\cdot}) \right] + \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_{i\cdot} - \bar{x}_{\cdot j}) \leq 2 \quad .$$

Die Gültigkeit dieser Ungleichung für alle $\mathbf{x} \in \chi$, mit Gleichheit für die $2K \binom{L}{2}$ Trägerpunkte des AS Designs, ist bereits im Beweis von Theorem 3.20 gezeigt worden. ■

Theorem 3.20 und Theorem 3.21 folgend, ist das AS Design im Landgrebe-Modell (3.1) für $p \in [-\infty; 1]$ nicht nur ϕ_p -optimal für das Schätzen der Behandlungskontraste von L Behandlungen (vgl. Kapitel 3.4) und für das Schätzen der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien (vgl. Kapitel 3.5); vielmehr kann auch der Vektor $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$, der sich aus Behandlungskontrasten und Interaktionskontrasten zusammensetzt, unter diesem Design unverzerrt und minimalvariant geschätzt werden.

Im Unterschied zum Vektor $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien ist die ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ nicht an bestimmte Bedingungen hinsichtlich der Relation zwischen den Anzahlen verwendeter Zelllinien (K) und Behandlungen (L) geknüpft. Die ϕ_p -Optimalität des AS Designs für das Schätzen von $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ ist demzufolge unabhängig von K und L ; sie gilt wiederum für alle $p \in [-\infty; 1]$. Damit ist das AS Design insbesondere auch A -optimal ($p = -1$ in Theorem 3.20), D -optimal ($p = 0$ in Theorem 3.20), T -optimal ($p = 1$ in Theorem 3.20) sowie E -optimal (Theorem 3.21) für das Schätzen von $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$.

Die Optimalität des AS Designs im Hinblick auf die Analyse von Behandlungskontrasten und Interaktionskontrasten ist demnach, den in den Abschnitten 3.4 und 3.5 erzielten Ergebnissen entsprechend, *robust* gegenüber der Wahl des Optimalitätskriteriums.

Kapitel 4

Diskussion

Die Durchführung von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten ist technologiebedingt mit hohen Kosten verbunden. Damit rücken Fragen hinsichtlich der Wahl optimierter Versuchsanlagen zunehmend in den Fokus im Rahmen der Planung dieser Experimente. Durch die Verwendung entsprechender, aus statistischer Sicht optimaler, Versuchspläne lässt sich einerseits die Verlässlichkeit der getroffenen Aussagen gewährleisten, andererseits kann die Anzahl der Microarrays, die zur Erzielung dieser Präzision benötigt werden, in manchen Situationen deutlich reduziert werden. Eine solche Reduzierung der Zahl der benötigten Arrays würde einen Zeitgewinn bei der Durchführung dieser Experimente und damit die Einsparung finanzieller Ressourcen erwarten lassen.

Diesen gewinnbringenden Aspekten einer statistisch optimierten Versuchsplanung steht entgegen, dass bis heute erst einige wenige Optimalitätsergebnisse für faktorielle Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente mit den Blockfaktoren „Versuchsbedingung“ und „Farbe“ vorliegen. Im Vordergrund der wissenschaftlichen Untersuchungen steht hierbei die unverzerrte, effiziente Schätzung linearer Kontraste der Behandlungseffekte in zweifaktoriellen Designsituationen mit den Blockfaktoren „Behandlung“ und „Farbe“.

So liefern Kerr und Churchill, unter Ausnutzung bereits bekannter Ergebnisse zur Optimalität balancierter unvollständiger Blockpläne ([6], Cheng und Bailey, 1991) sowie unter Verwendung eines in der Klasse unvollständiger Blockdesigns durchgeführten speziellen Computersuchalgorithmus, erste Resultate zu *A*-optimalen Versuchsplänen in Situationen mit 13 oder weniger Behandlungen ([17], Kerr und Churchill, 2001).

Die Robustheit solcher Designs wird von Bailey durch den Vergleich A - und D -optimaler Versuchsanlagen für verschiedene Anzahlen von Arrays und Behandlungen untersucht ([2], Bailey, 2007). Am Ende dieser Untersuchung steht die interessante Schlussfolgerung, dass sich die ermittelten A - und D -optimalen Pläne voneinander unterscheiden, sobald die Anzahl der Arrays einen bestimmten Wert übersteigt.

Shu und Wang berechnen, durch die Anwendung des „Mutual Boundedness Theorem for Information Functions“ ([26], Pukelsheim, 1993, p. 171), theoretisch eine obere Schranke für die D -Optimalität zweifaktorieller Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Designs ([31], Shu und Wang, 2005). In einem zweiten Schritt konstruieren sie, unter Ausnutzung der zuvor ermittelten Schranke, D -optimale Versuchsanlagen für bestimmte Anzahlen von Arrays und Behandlungen.

Yang führt eine Computersuche innerhalb der Klasse der „row-column designs“ durch, um A - und E -effiziente Versuchspläne für verschiedene Anzahlen von Behandlungen und Arrays zu identifizieren ([37], Yang, 2003).

Wit et al. verwenden „Simulated Annealing“ (vgl. z.B. [4], Bohachevsky et al., 1986) zur Bestimmung A - und L -effizienter (vgl. [26], Pukelsheim, 1993, p. 222) Versuchsanlagen innerhalb der Klasse der „intervowen connected graph designs“ ([35], Wit et al., 2004).

Landgrebe et al. vergleichen verschiedene, in der Praxis häufig eingesetzte, Designs für dreifaktorielle Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente hinsichtlich ihrer E -Effizienz für das Schätzen unterschiedlicher linearer Kontraste ([21], Landgrebe et al., 2006). Zu diesem Zweck analysieren sie Konstellationen mit $N = 16$ Arrays, $K = 2$ Zelllinien und $L = 2$ Behandlungen sowie mit $N = 12$ Arrays, $K = 3$ Zelllinien und $L = 2$ Behandlungen. Latif erweitert diesen Ansatz, indem er zusätzlich zum Kriterium der E -Effizienz unterschiedliche Robustheitseigenschaften von Designs gegenüber ausfallenden Beobachtungen bei der Suche nach „praktikablen“ Versuchsanlagen berücksichtigt ([22], Latif, 2005).

Grossmann fasst faktorielle Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente als „paired comparison experiments“ auf ([13], Grossmann, 2007). Unter Ausnutzung bereits vorliegender Optimalitätsergebnisse für diese Art von Experimenten ([11], Grasshoff et al., 2003; [12], Grasshoff et al., 2004) konstruiert er A - und D -optimale Versuchspläne für das Schätzen des Parametervektors θ bei Durchführung $(K + 1)$ -faktorieller Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente. Im Unterschied zu den von Bailey erzielten Resultaten ([2], Bailey, 2007) sind die hierbei ermittelten A - und D -optimalen Pläne in allen untersuchten Szenarien identisch.

Mit Ausnahme der Arbeiten von Grossmann ([13], Grossmann, 2007) und Bailey ([2], Bailey, 2007) sind die von den zuvor genannten Autoren vorgeschlagenen Versuchspläne für die Praxis allerdings nur von geringem Nutzen, da die entsprechenden Effizienz- bzw. Optimalitätsresultate an spezielle Anzahlen von Arrays, Behandlungen und Zelllinien (bei Betrachtung dreifaktorieller Designsituationen) geknüpft sind. Dies hat zur Folge, dass für jedes neu zu planende Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experiment, mit einer zuvor noch nicht untersuchten Konstellation von Arrays, Behandlungen und Zelllinien, separate Effizienz- bzw. Optimalitätsuntersuchungen durchgeführt werden müssten.

Weiterhin verwenden die zuvor aufgeführten Autoren, mit Ausnahme der Aufsätze von Landgrebe et al. ([21], Landgrebe et al., 2006) und Grossmann ([13], Grossmann, 2007), unterschiedliche Computersuchalgorithmen zur Identifikation optimaler bzw. effizienter Designs. Um den Rechen- und Zeitaufwand dieser Computersuchverfahren zu reduzieren, haben die jeweiligen Autoren die Computersuche stets auf eine bestimmte Subklasse aller möglichen Designs beschränkt. In Folge dessen lassen die von diesen Autoren publizierten Ergebnisse keine allgemeingültigen Aussagen zu optimalen Versuchsanlagen für die betrachteten Design- und Kontrastsituationen zu, da lediglich eine Effizienzgegenüberstellung von Versuchsplänen, nicht jedoch eine globale Effizienzbewertung erfolgt. Dieser nachteilige Aspekt trifft insbesondere auf die Veröffentlichung von Landgrebe et al. ([21], Landgrebe et al., 2006) zu, da die hier verwendete Subklasse aus lediglich zehn Versuchsanlagen besteht, welche anhand des E -Kriteriums hinsichtlich ihrer Effizienz miteinander verglichen werden.

Schließlich wird die Robustheit der konstruierten optimalen bzw. effizienten Versuchspläne gegenüber der Wahl des Optimalitätskriteriums nur von Bailey ([2], Bailey, 2007) und Grossmann ([13], Grossmann, 2007) sowie ansatzweise von Yang ([37], Yang, 2003) und Wit et al. ([35], Wit et al., 2004) diskutiert.

Aus der kritischen Bewertung der im letzten Absatz aufgeführten Defizite im Rahmen der optimalen Versuchsplanung faktorieller Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente ergibt sich die Problemstellung der vorliegenden Dissertation.

In dieser Arbeit sind ϕ_p -optimale Versuchspläne für die von Landgrebe et al. ([21], Landgrebe et al., 2006) untersuchte dreifaktorielle Designsituation mit N Arrays, 2 Farben, $K \geq 2$ Zelllinien und $L \geq 2$ Behandlungen konstruiert worden. Dabei sind, um eine hohe Flexibilität und Generalisierbarkeit der gefundenen optimalen Pläne zu gewährleisten, die Anzahlen von Arrays, Zelllinien und Behandlungen variabel gehalten worden.

Durch die Einbeziehung sämtlicher in der betrachteten dreifaktoriellen Designsituation realisierbaren Versuchspläne in die durchgeführten Optimierungen wird die Erzielung von allgemeingültigen Optimalitätsaussagen ermöglicht. Die Menge der potentiellen optimalen Designs ist dabei gegeben durch die Klasse der realisierbaren balancierten unvollständigen Blockpläne mit Blöcken der Blocklänge zwei.

Zum Nachweis der ϕ_p -Optimalität wird eine generalisierte Form der von Pukelsheim eingeführten Äquivalenztheoreme ([26], Pukelsheim, 1993, p. 180-182 und p. 205) verwendet. Diese ermöglicht die Betrachtung sowohl regulärer als auch singulärer Kovarianzmatrizen. Darüber hinaus wird die Robustheit der bei den Optimalitätsbetrachtungen identifizierten optimalen Designs gegenüber dem verwendeten Optimalitätskriterium diskutiert. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf einem Vergleich der Optimalitätsergebnisse, die unter dem A -, D -, E - und T - Kriterium erzielt werden.

Die größten Herausforderungen im Hinblick auf den im vorherigen Absatz beschriebenen Optimierungsansatz stellen die Identifikation der in der jeweils betrachteten Situation optimalen Designs sowie die Wahl einer geeigneten Matrix \mathbf{E} , welche die Anforderungen aus dem generalisierten Äquivalenztheorem für E -Optimalität (vgl. Theorem 2.2) erfüllt, dar.

Hier ergeben sich die optimalen Designs direkt aus den Voruntersuchungen von Landgrebe et al. ([21], Landgrebe et al., 2006).

Als besonders günstig für die Konstruktion problemadäquater Matrizen \mathbf{E} erweist sich die Tatsache, dass sich in jeder der untersuchten Kontrastsituationen Kovarianzmatrizen ergeben, die sowohl symmetrisch als auch nicht-negativ definit sind. Damit sind bereits zwei der drei Anforderungen aus dem generalisierten Äquivalenztheorem für E -Optimalität erfüllt. Mit diesem Resultat lassen sich adäquate Matrizen \mathbf{E} durch geeignete Normierungen der jeweiligen Kovarianzmatrizen konstruieren.

Den in der vorliegenden Dissertation durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen liegt das von Landgrebe et al. eingeführte genspezifische lineare Modell mit festen Effekten (vgl. Modell (3.1) sowie Kapitel 2.1) zu Grunde ([21], Landgrebe et al., 2006). Hierbei wird für jedes Gen ein separates Modell an die Log ratios der gemessenen Fluoreszenzintensitätswerte angepasst.

Diese Art der Modellbildung erweist sich in mehrfacher Hinsicht als besonders günstig im Sinne einer vereinfachten Herleitung optimaler Versuchsanlagen.

Durch die Verwendung von Log ratios anstelle der einzelnen Fluoreszenzintensitätswerte als Response der genspezifischen Modelle entfallen sowohl der Haupteffekt des Faktors „Array“ als auch möglicherweise vorliegende Interaktionen dieses Faktors mit anderen Größen (z.B. „Farbe“) bei der Modellierung (vgl. [22], Latif, 2005). Da die verwendeten Arrays zufällig aus einer Serie zuvor gefertigter Microarrays gezogen werden, wäre es angemessen, den Arrayeffekt als zufälligen Effekt zu modellieren (sofern dieser Effekt im Modell berücksichtigt werden soll). Dies hätte unmittelbar zur Folge, dass die Auswahl eines optimalen Designs dann in Abhängigkeit der im unterstellten Modell getroffenen Verteilungsannahmen hinsichtlich des zufälligen Arrayeffektes erfolgen müsste und damit deutlich erschwert wäre. Ein weiterer Vorteil ergibt sich dadurch, dass die Verwendung von Log ratios im unterstellten Modellansatz bei adäquater statistischer Analyse dieser genspezifischen Modelle biologisch gut interpretierbare Resultate liefert.

Darüber hinaus sind bei der Verwendung genspezifischer linearer Modelle die Parameter sämtlicher Effekte unter Mitwirkung des Faktors „Gen“ nicht relevant für die Modellbildung. Gegenüber einer globalen Modellierung (d.h. ein einziges Modell wird an die Fluoreszenzintensitäten aller Gene angepasst) lässt sich in Folge dessen die Anzahl der Modellparameter erheblich reduzieren und damit die zu Grunde liegende Optimierungsproblematik deutlich vereinfachen. Diesem positiven Aspekt steht allerdings entgegen, dass das Landgrebe-Modell die tatsächlichen Zusammenhänge zu stark vereinfacht darstellt. Insbesondere lassen sich im Landgrebe-Modell, gegenüber einer globalen Modellierung, die vorhandenen Korrelationsstrukturen zwischen den Genen nicht beschreiben.

Es wird gezeigt, dass der Parametervektor θ des Landgrebe-Modells, unabhängig von der Designwahl, nicht unverzerrt schätzbar ist (vgl. Kapitel 3.2).

Weiterhin wird nachgewiesen, dass das AS Design (vgl. Kapitel 3.1.2) im Landgrebe-Modell ϕ_p -optimal für $p \in [-\infty; 1]$ für das Schätzen der paarweisen Behandlungsunterschiede von L Behandlungen (Behandlungskontraste), für den Nachweis unterschiedlicher Behandlungsdifferenzen zwischen den K Zelllinien (Interaktionskontraste) sowie für die Schätzung des aus den Behandlungskontrasten und den Interaktionskontrasten zusammengesetzten Vektors ist (vgl. Kapitel 3.4-3.6).

Die $2K \binom{L}{2}$ paarweise verschiedenen Trägerpunkte des AS Designs sind dabei gleichgewichtig und korrespondieren mit allen möglichen Paarvergleichen von jeweils zwei der L Behandlungen bei Betrachtung derselben Zelllinie.

Die Optimalität des AS Designs für das Schätzen des Vektors der Behandlungskontraste sowie für das Schätzen des aus Behandlungskontrasten und Interaktionskontrasten zusammengesetzten Vektors gilt unabhängig von den verwendeten Anzahlen von Zelllinien (K) und Behandlungen (L).

Zu beachten ist jedoch, dass die Optimalität für das Schätzen der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien nur dann gegeben ist, wenn die Anzahl der verwendeten Zelllinien mindestens so groß ist wie die Anzahl der Behandlungen (d.h. wenn die Bedingung $K \geq L$ erfüllt ist). Liegt hingegen die umgekehrte Relation zwischen den Anzahlen verwendeter Behandlungen und Zelllinien vor (d.h. $L \geq K$), so ist das BS Design (vgl. Kapitel 3.1.3) ϕ_p -optimal für $p \in [-\infty; 1]$ für das Schätzen dieser Interaktionskontraste.

In Analogie zum AS Design spezifizieren die $2L \binom{K}{2}$ paarweise verschiedenen gleichgewichteten Trägerpunkte des BS Designs die möglichen paarweisen Vergleiche der K Zelllinien innerhalb jeder der Behandlungsgruppen.

Explizit wird in der Bemerkung 3.4 demonstriert, dass für $K > L$ die Variabilität der Schätzung des Vektors der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien unter dem AS Design immer kleiner ist als unter dem BS Design. Werden hingegen weniger Zelllinien verwendet als Behandlungen (d.h. $K < L$), so ist die entsprechende Schätzung unter dem BS Design präziser als unter dem AS Design. Für den Spezialfall gleicher Anzahlen von Behandlungen und Zelllinien (d.h. $K = L$) sind beide Versuchsanlagen gleicheffizient für das Schätzen dieser speziellen Interaktionskontraste.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Optimalitätsergebnissen wird in Kapitel 3.3 bewiesen, dass der Vektor der KL Kombinationseffekte von Behandlungen und Zelllinien weder unter dem AS Design noch unter dem BS Design unverzerrt geschätzt werden kann.

Die Unabhängigkeit der Lösungen der einzelnen Optimierungsprobleme vom verwendeten Optimalitätskriterium lässt sich als Robustheitseigenschaft der gefundenen optimalen Pläne, AS Design und BS Design, interpretieren. Insbesondere liefern die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Optimalitätsuntersuchungen damit A -, D -, E - und T -optimale Designs für das Schätzen der betrachteten linearen Kontraste.

Die betreffenden linearen Kontraste lassen sich dann unter diesen optimierten Blockplänen unverzerrt und mit minimaler Varianz schätzen.

Die im letzten Absatz beschriebene Robustheit der identifizierten optimalen Designs ist ein sehr nützliches und wichtiges Resultat, zumal sich in vielen Optimierungsszenarien, die in der gängigen Literatur beschrieben werden, unter den verschiedenen Optimalitätskriterien unterschiedliche optimale Versuchspläne ergeben.

Ein Beispiel hierfür sind die von Bailey gefundenen differierenden Optimalitätsergebnisse im Hinblick auf die Kriterien *A*- und *D*-Optimalität ([2], Bailey, 2007).

Schließlich ist der in dieser Arbeit verwendete Optimierungsansatz durch ein hohes Maß an Flexibilität gekennzeichnet. Diese ist dadurch charakterisiert, dass alle potentiell in Frage kommenden Designs in die Optimierungen einbezogen werden und diese unabhängig von den verwendeten Anzahlen von Arrays, Behandlungen und Zelllinien durchgeführt werden. Als unmittelbare Konsequenz dieser Flexibilität lassen sich aus den hergeleiteten optimalen Versuchsplänen allgemeingültige Optimalitätsaussagen ableiten.

Kapitel 5

Zusammenfassung und Ausblick

In der Medizin hat mit dem rasanten Wachstum der biotechnologischen Industrie in den letzten Jahrzehnten die Erforschung von mit Genmutationen assoziierten Ursachen für die Ausbildung verschiedener Krankheitsbilder stark an Bedeutung zugenommen.

Das Ziel der Durchführung von Genexpressionsanalysen mit Hilfe von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten besteht in der Identifikation von Kandidatengenen, die für den Ausbruch einer bestimmten Erkrankung, oder die Mutation eines gutartigen in einen bösartigen Krankheitsverlauf, verantwortlich gemacht werden können. Langfristig sollen die hierbei gewonnenen Erkenntnisse zur Entwicklung von innovativen Medikamenten führen, die zur Therapie von genetisch assoziierten oder bedingten Erkrankungen eingesetzt werden können.

Die Durchführung von Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten ist technologiebedingt mit hohen Kosten verbunden. Damit rücken Fragestellungen aus dem Bereich der optimalen statistischen Versuchsplanung zunehmend in den Fokus methodischer und angewandter Betrachtungen für diese Versuche.

Landgrebe et al. haben ein spezielles genspezifisches lineares Modell mit festen Effekten für die statistische Auswertung der Genexpressionsdaten vorgeschlagen, die in Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten generiert werden ([21], Landgrebe et al., 2006).

Durch eine geringfügige Modifikation dieses Modells kann neben den häufig betrachteten Einflussgrößen „Farbe“ und „Behandlung“ auch der Effekt des Faktors „Zelllinie“ auf die ermittelten Genexpressionsdaten analysiert werden.

Optimale Designs für die Schätzung der Modellparameter des Landgrebe-Modells in dieser dreifaktoriellen Designsituation können, aufgrund der durch die Art der durchgeführten Experimente vorgegebenen Blockstruktur mit den Blockfaktoren „Farbe“, „Zelllinie“ und „Behandlung“, ausschließlich aus der Klasse der balancierten unvollständigen Blockpläne, mit Blöcken der Blocklänge zwei, gewählt werden.

In der vorliegenden Dissertation werden ϕ_p -optimale Designs für das Schätzen spezieller linearer Kontraste des Parametervektors aus dem Landgrebe-Modell hergeleitet.

Betrachtet wird dabei die zuvor beschriebene dreifaktorielle Versuchsanordnung mit N Arrays, 2 Farben, $K \geq 2$ Zelllinien und $L \geq 2$ Behandlungen.

Der Nachweis der ϕ_p -Optimalität wird jeweils unter Verwendung einer generalisierten Form der von Pukelsheim eingeführten Äquivalenztheoreme ([26], Pukelsheim, 1993) geführt.

Es wird gezeigt, dass der Parametervektor des Landgrebe-Modells nicht unverzerrt schätzbar ist. Weiterhin wird nachgewiesen, dass das Within A Swap (AS) Design im Landgrebe-Modell ϕ_p -optimal für $p \in [-\infty; 1]$ für das Schätzen der paarweisen Behandlungsunterschiede, für den Nachweis unterschiedlicher Behandlungsdifferenzen zwischen den Zelllinien sowie für das Schätzen des aus diesen speziellen linearen Kontrasten zusammengesetzten Vektors ist.

Die Trägerpunkte des AS Designs sind gleichgewichtend und korrespondieren mit allen möglichen Paarvergleichen von Behandlungen bei Betrachtung derselben Zelllinie.

Zu beachten ist, dass die Optimalität des AS Designs im Hinblick auf die Schätzung der linearen Kontraste der Interaktionseffekte von Behandlungen und Zelllinien nur dann gegeben ist, wenn die Anzahl der verwendeten Zelllinien mindestens so groß wie die Anzahl der Behandlungen ist. Sollen hingegen mindestens so viele Behandlungen wie Zelllinien untersucht werden, so erweist sich das Within B Swap (BS) Design als ϕ_p -optimal für $p \in [-\infty; 1]$ für das Schätzen dieser speziellen Interaktionskontraste.

In Analogie zum AS Design charakterisieren die gleichgewichteten Trägerpunkte des BS Designs die möglichen paarweisen Vergleiche der Zelllinien innerhalb derselben Behandlungsgruppe.

Der Vektor aller möglichen Kombinationseffekte von Behandlungen und Zelllinien hingegen kann unter diesen beiden Versuchsanlagen nicht unverzerrt geschätzt werden.

Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Optimalitätsergebnisse sind weder auf bestimmte Subklassen von Designs noch auf bestimmte Anzahlen von Arrays, Behandlungen und Zelllinien beschränkt und liefern damit allgemeingültige Optimalitätsaussagen für das Schätzen der hier untersuchten linearen Kontraste.

Bei Betrachtung der Interaktionskontraste von Behandlungen und Zelllinien ist die Lösung des gegebenen Optimierungsproblems allerdings abhängig von der vorliegenden Beziehung zwischen der Anzahl analysierter Behandlungen und der Anzahl verwendeter Zelllinien.

Die Unabhängigkeit dieser Lösungen vom verwendeten Optimalitätskriterium lässt sich als Robustheitseigenschaft der identifizierten optimalen Blockpläne interpretieren.

Explizit sind damit sowohl das AS Design als auch das BS Design insbesondere A-, D-, T- und E-optimal für das Schätzen der in dieser Arbeit betrachteten linearen Kontraste.

Für die Praxis ergeben sich aus den konstruierten optimalen Designs direkte Empfehlungen bezüglich der Wahl effizienter Versuchspläne für Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente mit vorgegebenen Anzahlen von Arrays, Behandlungen und Zelllinien.

Durch die Verwendung der dabei resultierenden Versuchsanlagen können die Kosten, die mit der Durchführung dieser Experimente verbunden sind, in vielen Situationen deutlich reduziert werden.

Ein interessanter Aspekt für weitere wissenschaftliche Untersuchungen zur optimalen Versuchsplanung faktorieller Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente ist die Übertragung des in dieser Arbeit verwendeten Optimierungsansatzes auf andere Kontrastsituationen. Zum Beispiel könnte die Analyse geeignet definierter orthogonaler (z.B. Helmert-Kontraste oder polynomiale Kontraste) und nicht-orthogonaler Kontraste (z.B. Means-Kontraste) von hohem praktischem Nutzen für die biologische Anwendung sein.

Ein weiterer Ansatzpunkt für zukünftige Forschungsaktivitäten ist die Untersuchung der Robustheit der in der vorliegenden Dissertation erzielten Optimalitätsergebnisse gegenüber der Modellauswahl. In die entsprechenden Betrachtungen sollten sowohl alternative genspezifische Modelle als auch verschiedene globale Modelle (zur statistischen Analyse der in Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimenten generierten Genexpressionsdaten) einbezogen werden.

In solchen globalen Modellen können, gegenüber einer genspezifischen Modellierung, auch der Haupeffekt des Faktors „Gen“ sowie interessierende Interaktionsterme dieses Faktors mit anderen Einflussgrößen, unter Berücksichtigung einer in adäquater Weise gewählten Korrelationsstruktur zwischen den Genen, betrachtet werden.

Die Fragestellung, wie sich die dadurch verursachte, zusätzlich eingeführte Komplexität auf die Effizienz sowie auf die Resultate des Optimierungsprozesses auswirken, ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht zufriedenstellend beantwortet worden.

Weiterhin können die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Optimalitätsergebnisse durch Optimalitätsbetrachtungen in unterschiedlichen drei- und mehrfaktoriellen Modellen zur Analyse von cDNA-Microarray-Genexpressionsdaten (mit festen, zufälligen oder gemischten Effekten), sowie in Modellen für den Vergleich der Versuchsbedingungen mit einer festen Kontrolle, in vielfältiger Hinsicht erweitert werden.

Die zukünftige Bearbeitung dieser Problemfelder erscheint, nach heutigem Kenntnisstand, zielführend im Sinne einer weiteren Optimierung der praktischen Durchführung faktorieller Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimente.

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Vergleich von Affymetrix-Technologie und cDNA-Technologie | 4 |
| 3.1 | Trägerpunkte des AS Designs für $K = 3$, $L = 2$ | 54 |
| 3.2 | Trägerpunkte des AS Designs für $K = 2$, $L = 3$ | 55 |
| 3.3 | Trägerpunkte des BS Designs für $K = 3$, $L = 2$ | 61 |
| 3.4 | Trägerpunkte des BS Designs für $K = 2$, $L = 3$ | 62 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Beispiel eines Affymetrix-Chips | 3 |
| 1.2 | Ablauf eines Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimentes | 9 |
| 2.1 | Darstellung der möglichen Sequenzen für $C = 4$ Versuchsbedingungen . . . | 17 |
| 3.1 | Veranschaulichung der Trägerpunkte des AS Designs für $K = 3, L = 2$. . | 54 |
| 3.2 | Veranschaulichung der Trägerpunkte des AS Designs für $K = 2, L = 3$. . | 56 |
| 3.3 | Veranschaulichung der Trägerpunkte des BS Designs für $K = 3, L = 2$. . . | 62 |
| 3.4 | Veranschaulichung der Trägerpunkte des BS Designs für $K = 2, L = 3$. . . | 63 |

Literaturverzeichnis

- [1] Affymetrix (2000). *Expression analysis technical manual*. Technical report.
- [2] Bailey, R. (2007). *Conflicts between Optimality Criteria in Incomplete-Block Designs for Microarray Experiments*. 6th Workshop on Quality Improvement Methods, Universitätskolleg Bommerholtz, 18.-19. Mai 2007. Originalvortrag.
- [3] Bandemer, H., Bellmann, A., Jung, W., Richter, K. (1976). *Optimale Versuchsplanung*. Verlag Harri Deutsch, Thun.
- [4] Bohachevsky, I.O., Johnson, M. E., Stein, M. L. (1986). *Generalized simulated annealing for function optimization*. Technometrics 28 (3): 209-217.
- [5] Brown, P. O., Botstein, D. (1999). *Exploring the new world of the genome with DNA microarrays*. Nature Genetics 21 (Suppl. 1): 33-37.
- [6] Cheng, C.-S., Bailey, R. A. (1991). *Optimality of some two-associate-class partially balanced incomplete-block designs*. Annals of Statistics 19: 1667-1671.
- [7] Churchill, G. A. (2002). *Fundamentals of experimental design for cDNA microarrays*. Nature Genetics 32: 490-495.
- [8] Draghici, S. (2003). *Data analysis tools for DNA microarrays*. Chapman and Hall, Boca Raton, Florida.
- [9] Duggan, D., Bittner, M., Chen, Y., Meltzer, P., Trent, J. (1999). *Expression profiling using cDNA microarrays*. Nature Genetics 21 (Suppl. 1): 10-14.
- [10] Glonek, G. F. V., Solomon, P. J. (2004). *Factorial and time course designs for cDNA microarray experiments*. Biostatistics (2): 89-111.
- [11] Grasshoff, U., Grossmann, H., Holling, H., Schwabe, R. (2003). *Optimal paired comparison designs for first-order interactions*. Statistics 37: 373-386.
- [12] Grasshoff, U., Grossmann, H., Holling, H., Schwabe, R. (2004). *Optimal designs for main effects in linear paired comparison models*. Journal of Statistical Planning and Inference 126: 361-376.
- [13] Grossmann, H. (2007). *The relationship between optimal designs for microarray and paired comparison experiments*. Statistik unter einem Dach, Bielefeld, 27.-30. März 2007. Originalvortrag.

- [14] Harville, D. A. (1997). *Matrix algebra from a statistician's perspective*. Springer, New York.
- [15] International Human Genome Sequencing Consortium (2004). *Finishing the euchromatic sequence of the human genome*. Nature 431: 931-945.
- [16] Kerr, M. K., Martin, M., Churchill, G. A. (2000). *Analysis of variance for gene expression microarray data*. Journal of Computational Biology 7 (6): 819-837.
- [17] Kerr, M. K., Churchill, G. A. (2001). *Experimental design for gene expression microarrays*. Biostatistics 2: 183-201.
- [18] Kerr, M. K., Churchill, G. A. (2001). *Statistical design and the analysis of gene expression microarray data*. Genetical Research 77: 123-128.
- [19] Kerr, M. K. (2003). *Linear Models for Microarray Data Analysis: Hidden Similarities and Differences*. Journal of Computational Biology 10 (6): 891-901.
- [20] Krafft, O. (1978). *Lineare statistische Modelle und optimale Versuchspläne*. Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen.
- [21] Landgrebe, J., Bretz, F., Brunner, E. (2006). *Efficient design and analysis of two colour factorial microarray experiments*. Computational Statistics and Data Analysis: 499-517.
- [22] Latif, A. H. M. M. (2005). *Efficiency and Robustness Issues in Complex Statistical Designs for Two-Color Microarray Experiments*. Dissertation. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultäten der Georg-August-Universität, Göttingen.
- [23] Lockhart, D. et al. (1996). *Expression monitoring by hybridisation to high-density oligonucleotide arrays*. Nat. Biotechnol. 14: 1675-1680.
- [24] Mullis, K. et al. (1986). *Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction*. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 51: 263-273.
- [25] Pschyrembel (1997). *Klinisches Wörterbuch*. 258. Auflage. deGruyter, Berlin.
- [26] Pukelsheim, F. (1993). *Optimal Design of Experiments*. Wiley, New York.
- [27] Roche (1993). *Lexikon Medizin*. 3. Auflage. Urban und Schwarzenberg, München.
- [28] Schena, M. (2003). *Microarray Analysis*. Wiley, Hoboken, New Jersey.
- [29] Searle, S. R. (1982). *Matrix Algebra useful for Statistics*. Wiley, New York.
- [30] Senn, S. (1993). *Design and Analysis of Cross-over Trials in Clinical Research*. Wiley, Chichester, West Sussex, UK.
- [31] Shu, W.-Y., Wang, Y.-C. (2005). *Optimal Design for Gene Expression Microarrays*. Technical Report. Institute of Statistics, National Tsing Hua University, China.

- [32] Southern, E. M. (1975). *Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis*. Journal of Molecular Biology 98: 503-517.
- [33] Speed, T. (2003). *Statistical analysis of gene expression microarray data*. Chapman and Hall, Boca Raton, Florida.
- [34] Wit, E., McClure, J. (2004). *Statistics for microarrays*. Wiley, Chichester, West Sussex, UK.
- [35] Wit, E., Nobile, A., Khanin, R. (2004). *Simulated Annealing for near-optimal dual-channel microarray designs*. Technical Report No. 04-7. Department of Statistics, University of Glasgow, UK.
- [36] Wolfinger, R. D., Gibson, G., Wolfinger, E. D., Bennett, L., Hamadeh, H., Bushel, P., Afshari, C., Paules, R. S. (2001). *Assessing gene significance from cDNA microarray expression data via mixed models*. Journal of Computational Biology 6 (6): 625-637.
- [37] Yang, X. (2003). *Optimal Design of Single Factor cDNA Microarray Experiments and Mixed Models for Gene Expression Data*. Dissertation. Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia, US.
- [38] Yang, Y. H., Speed, T. P. (2002). *Design issues for cDNA microarray experiments*. Nature Review: Genetics 3: 579-588.
- [39] Yang, Y. H., Dudoit, S., Luu, P., Lin, D. M., Peng, V., Ngai, J., Speed, T. P. (2002). *Normalization for cDNA microarray data: a robust composite method addressing single and multiple slide systematic variation*. Nucleic Acids Research 30 (4): e15.

Anhang A

Abkürzungen

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen erläutert:

AL (Design) Within A Loop (Design)

AS (Design) Within A Swap (Design)

BS (Design) Within B Swap (Design)

cDNA zur messenger-RNA (mRNA) komplementärer DNA-Einzelstrang
(complementary DNA)

Cy3 grüner fluoreszierender Farbstoff

Cy5 roter fluoreszierender Farbstoff

DNA Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid);
Träger der genetischen Information / Erbanlagen

LR „Log ratio“; logarithmisch (zur Basis 2) transformierter Quotient
des grünen zum roten Farbsignal

mRNA messenger-RNA; durch Transkription eines DNA-Abschnitts hergestellte,
einzelsträngige RNA

- PCR Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction);
molekulargenetisches Verfahren zur Vervielfältigung von DNA-Abschnitten
- RNA Ribonukleinsäure (ribonucleic acid); dient der Übertragung
genetischer Information in der Zelle; liegt meist als Einzelstrang vor
- TP Trägerpunkte (eines optimalen Designs)

Anhang B

Notationen und Symbole

Im Folgenden werden die wichtigsten wiederkehrenden Notationen und Symbole zusammengefasst:

| | |
|---|--|
| $\mathbf{0}_s$ | s -dimensionaler Nullvektor |
| $\mathbf{0}_s^T$ | die Transponierte des s -dimensionalen Nullvektors |
| $\mathbf{0}_{r \times s}$ | Nullmatrix der Dimension $(r \times s)$ |
| $\mathbf{1}_s$ | s -dimensionaler Einervektor |
| $\mathbf{1}_s^T$ | die Transponierte des s -dimensionalen Einervektors |
| \mathbf{a}^T | die Transponierte des Vektors \mathbf{a} |
| \mathbf{a}_s | s -dimensionaler Vektor |
| \mathbf{a}_s^T | die Transponierte des s -dimensionalen Vektors \mathbf{a}_s |
| $[\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_s]^T$ | die Transponierte eines s -dimensionalen Vektors mit Einträgen $\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_s$ |
| m | die Anzahl der paarweise verschiedenen diskreten Designpunkte \mathbf{x} |

| | |
|--|---|
| p_i ($0 < p_i \leq 1$), $i = 1, \dots, t$ | reellwertiges Gewicht des Trägerpunktes \boldsymbol{x}_i (im optimalen Design ξ) |
| t | die Anzahl der Trägerpunkte eines optimalen Designs ξ |
| \boldsymbol{x} | diskreter Designpunkt; Trägerpunkt eines optimalen Designs ξ |
| x_{kl} , $\{x_{kl}\}$, $k = 1, \dots, K$; $l = 1, \dots, L$ | mit Zelllinie k und Behandlung l korrespondierender Eintrag des diskreten Designpunktes \boldsymbol{x} |
| $\bar{x}_{i\cdot} = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L x_{ij}$, $i = 1, \dots, K$ | arithmetischer Mittelwert derjenigen L Einträge $\{x_{ij}\}$ des diskreten Designpunktes \boldsymbol{x} , die mit Zelllinie i und je einer der L Behandlungen korrespondieren |
| $\bar{x}_{\cdot j} = \frac{1}{L} \sum_{r=1}^L x_{jr}$, $j = 1, \dots, K$ | arithmetischer Mittelwert derjenigen L Einträge $\{x_{jr}\}$ des diskreten Designpunktes \boldsymbol{x} , die mit Zelllinie j und je einer der L Behandlungen korrespondieren |
| $\bar{x}_{\cdot j} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K x_{ij}$, $j = 1, \dots, L$ | arithmetischer Mittelwert derjenigen K Einträge $\{x_{ij}\}$ des diskreten Designpunktes \boldsymbol{x} , die mit Behandlung j und je einer der K Zelllinien korrespondieren |
| $\bar{x}_{\cdot\cdot} = \frac{1}{KL} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L x_{ij}$ ($= 0$) | arithmetischer Mittelwert der KL Einträge $\{x_{ij}\}$ des diskreten Designpunktes \boldsymbol{x} , die mit den möglichen Kombinationen von K Zelllinien und L Behandlungen korrespondieren |
| \boldsymbol{z} | der Responsevektor des Landgrebe-Modells; N -dimensionaler Vektor der auf N Arrays ermittelten Log ratios eines speziellen Gens |
| z_i , $i = 1, \dots, N$ | auf einem bestimmten Array i ermitteltes Log ratio eines speziellen Gens |
| $\boldsymbol{z}_j \neq 0$, $j = 1, \dots, r$ | (normierter) Eigenvektor zum Eigenwert λ_j einer beliebigen Matrix |
| \mathbf{A}^T , $(\mathbf{A})^T$, $[\mathbf{A}]^T$, $\{\mathbf{A}\}^T$ | die Transponierte der Matrix \mathbf{A} |
| \mathbf{A}_s | Matrix der Dimension $(s \times s)$ |

| | |
|--|---|
| \mathbf{A}_s^T | die Transponierte der Matrix \mathbf{A}_s |
| \mathbf{A}^- | eine generalisierte Inverse der Matrix \mathbf{A} |
| $\mathbf{A}^+, (\mathbf{A})^+$ | die Moore-Penrose-Inverse der Matrix \mathbf{A} |
| $\mathbf{A} \otimes \mathbf{B}$ | das Kronecker-Produkt der Matrizen \mathbf{A} und \mathbf{B} |
| \mathbf{C} | die mit dem linearen Kontrast $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ korrespondierende Kontrastmatrix |
| $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ | linearer Kontrast des Parametervektors $\boldsymbol{\theta}$ aus dem Landgrebe-Modell |
| $\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C}$ | Kovarianzmatrix der Schätzung des linearen Kontrastes $\mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta}$ (in Bezug auf ein optimales Design ξ , mit Momentenmatrix \mathbf{M} und zugehöriger generalisierter Inverse $\mathbf{G} = \mathbf{M}^-$) |
| $(\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C})^+$ | verallgemeinerte Informationsmatrix; die Moore-Penrose-Inverse der Kovarianzmatrix $\mathbf{C}^T \mathbf{G} \mathbf{C}$ |
| $\mathbf{C}_1 (= \mathbf{I}_{KL+2})$ | die mit dem Parametervektor $\boldsymbol{\theta} (= \mathbf{C}_1^T \boldsymbol{\theta})$ korrespondierende Kontrastmatrix |
| \mathbf{C}_2 | die mit dem reduzierten Parametervektor $\boldsymbol{\theta}_R (= \mathbf{C}_2^T \boldsymbol{\theta})$ korrespondierende Kontrastmatrix |
| \mathbf{C}_3 | die mit dem Vektor $\mathbf{C}_3^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungskontraste von L Behandlungen korrespondierende Kontrastmatrix |
| \mathbf{C}_4 | die mit dem Vektor $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien korrespondierende Kontrastmatrix |
| \mathbf{C}_5 | die mit dem Vektor $\mathbf{C}_5^T \boldsymbol{\theta}$ der Behandlungskontraste von L Behandlungen und der Interaktionskontraste von L Behandlungen und K Zelllinien korrespondierende Kontrastmatrix |
| $\mathbf{E}, \mathbf{E}_3, \mathbf{E}_4$ $\tilde{\mathbf{E}}_4, \mathbf{E}_5$ | Matrizen, welche die Eigenschaften aus dem generalisierten Äquivalenztheorem für E -Optimalität erfüllen; werden für den Nachweis der E -Optimalität (in unterschiedlichen Kontrastsituationen) benötigt |
| \mathbf{G} | eine generalisierte Inverse der Momentenmatrix \mathbf{M} (eines optimalen Designs ξ) |
| \mathbf{G}_1 | eine generalisierte Inverse der Momentenmatrix des AS Designs |

| | |
|--|--|
| \mathbf{G}_2 | eine generalisierte Inverse der Momentenmatrix des BS Designs |
| H | die Anzahl der analysierten Gene |
| \mathbf{H}_S | zentrierende Matrix (der Dimension $(S \times S)$) |
| \mathbf{I}_s | s -dimensionale Einheitsmatrix |
| $\mathbf{J}_s := \mathbf{1}_s \mathbf{1}_s^T$ | s -dimensionale Einsermatrix |
| $K (\geq 2)$ | die Anzahl der verwendeten Zelllinien |
| $L (\geq 2)$ | die Anzahl der untersuchten Behandlungen |
| \mathbf{M} | die Momentenmatrix (eines optimalen Designs ξ) |
| \mathbf{M}_1 | die Momentenmatrix des AS Designs |
| \mathbf{M}_2 | die Momentenmatrix des BS Designs |
| N | die Anzahl der durchgeführten Arrays; Stichprobenumfang eines Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimentes |
| \mathbf{P} | Gewichtsmatrix; t -dimensionale Diagonalmatrix der reellwertigen Gewichte p_1, \dots, p_t der t Trägerpunkte eines optimalen Designs ξ |
| $\mathbf{P}_S := \mathbf{I}_S - \frac{1}{S} \mathbf{1}_S \mathbf{1}_S^T$ | Paarvergleichsmatrix; Matrix, welche die $\binom{S}{2}$ möglichen Paarvergleiche der S Faktorstufen eines beliebigen Faktors spezifiziert |
| $\mathbf{Q}_K = \begin{bmatrix} \mathbf{P}_K \\ -\mathbf{P}_K \end{bmatrix}$ | Matrix, welche die $2 \binom{K}{2}$ unterschiedlichen paarweisen Vergleiche von K Zelllinien (inklusive der entsprechenden „dye swaps“) spezifiziert |
| $\mathbf{Q}_L = \begin{bmatrix} \mathbf{P}_L \\ -\mathbf{P}_L \end{bmatrix}$ | Matrix, welche die $2 \binom{L}{2}$ unterschiedlichen paarweisen Vergleiche von L Behandlungen (inklusive der entsprechenden „dye swaps“) spezifiziert |
| \mathbf{T} | Transformationsmatrix |
| \mathbf{TR} | Submatrix der konkreten Designmatrix \mathbf{X}^* ; charakterisiert die Effekte von C Versuchsbedingungen auf N Arrays |

| | |
|--------------------------------|---|
| $\binom{S}{2}$ | Binomialkoeffizient; die Anzahl der möglichen Paarvergleiche der S Faktorstufen eines beliebigen Faktors |
| \mathbf{X}^* | Designmatrix des Landgrebe-Modells; Designmatrix eines konkreten Zwei-Farben-cDNA-Microarray-Experimentes mit N Arrays |
| \mathbf{X} | diskrete Designmatrix eines optimalen Designs ξ |
| \mathbf{X}_1 | die diskrete Designmatrix des AS Designs |
| \mathbf{X}_2 | die diskrete Designmatrix des BS Designs |
| \mathbf{X}_D | die mit dem Vektor $\boldsymbol{\theta}_D$ der Farbeffekte korrespondierende diskrete Designmatrix |
| δ_1 | fester Effekt des grünen fluoreszierenden Farbstoffes (Cy3) |
| δ_2 | fester Effekt des roten fluoreszierenden Farbstoffes (Cy5) |
| $\boldsymbol{\epsilon}$ | der Residualvektor des Landgrebe-Modells; N -dimensionaler Vektor identisch und unabhängig verteilter zufälliger Fehlerterme |
| $\epsilon_i, i = 1, \dots, N$ | mit dem Array i korrespondierender zufälliger Fehlerterm aus dem Landgrebe-Modell |
| $\boldsymbol{\theta}$ | der Parametervektor des Landgrebe-Modells |
| $\boldsymbol{\theta}_D$ | der Vektor der Farbeffekte der beiden fluoreszierenden Farbstoffe; Subvektor des Parametervektors $\boldsymbol{\theta}$ aus dem Landgrebe-Modell |
| $\boldsymbol{\theta}_R$ | der Vektor der KL Kombinationseffekte von K Zelllinien und L Behandlungen; Subvektor des Parametervektors $\boldsymbol{\theta}$ aus dem Landgrebe-Modell; reduzierter Parametervektor |
| $\lambda_j, j = 1, \dots, r$ | Eigenwert einer beliebigen Matrix |
| $\lambda_{max} \{\mathbf{A}\}$ | der größte Eigenwert der Matrix \mathbf{A} |
| $\lambda_{min} \{\mathbf{A}\}$ | der kleinste Eigenwert der Matrix \mathbf{A} |

| | |
|--|--|
| ξ | optimales Design (in Bezug auf ein gegebenes Optimierungsproblem) |
| σ^2 | die Varianz des zufälligen Fehlerterms ϵ_i aus dem Landgrebe-Modell |
| τ_{kl} , $k = 1, \dots, K$, $l = 1, \dots, L$ | fester Kombinationseffekt von Zelllinie k und Behandlung l |
| ϕ_p , $p \in [-\infty; \infty]$ | Familie verallgemeinerter Optimalitätskriterien; Familie verallgemeinerter Vektormittelwerte |
| χ | diskreter Designraum; Menge der paarweise verschiedenen diskreten Designpunkte |
| Λ | Submatrix der diskreten Designmatrix \mathbf{X} ; beschreibt die durch die t Trägerpunkte eines optimalen Designs ξ spezifizierten Paarvergleiche |
| Ω | Klasse aller möglichen diskreten Designs (in Bezug auf ein gegebenes Optimierungsproblem) |
| \mathcal{R} | die Menge der reellen Zahlen; eindimensionaler Raum der reellen Zahlen |
| \mathcal{R}^s | s -dimensionaler Raum der reellen Zahlen |
| $diag \{a_1, \dots, a_s\}$ | s -dimensionale Diagonalmatrix mit Diagonaleinträgen a_1, \dots, a_s |
| $eff(AS; BS)$ | Effizienz des AS Designs gegenüber dem BS Design |
| $max[a, b]$ | das Maximum der beiden Ausdrücke a und b |
| $max_{j \leq r} \lambda_j$ | der größte Eigenwert einer beliebigen Matrix mit Eigenwerten $\lambda_1, \dots, \lambda_r$ |
| $min[a, b]$, $min\{a, b\}$ | das Minimum der beiden Ausdrücke a und b |
| $min_{j \leq r} \lambda_j$ | der kleinste Eigenwert einer beliebigen Matrix mit Eigenwerten $\lambda_1, \dots, \lambda_r$ |

| | |
|---|--|
| $E (\)$ | Erwartungswert-Operator; Erwartungswert einer Zufallsgröße |
| $Tr [\mathbf{A}] , Tr \{ \mathbf{A} \}$ | die Spur (trace) der Matrix \mathbf{A} |
| $Var (\)$ | Varianz-Operator; Varianz einer Zufallsgröße |
| $Var (\mathbf{C}_4^T \hat{\boldsymbol{\theta}} \mid AS)$ | die Varianz der Schätzung des linearen Kontrastes $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ unter dem AS Design |
| $Var (\mathbf{C}_4^T \hat{\boldsymbol{\theta}} \mid BS)$ | die Varianz der Schätzung des linearen Kontrastes $\mathbf{C}_4^T \boldsymbol{\theta}$ unter dem BS Design |
| $\sum_{j=1}^s b_j = \sum_{j \leq s} b_j$ | die Summe der Elemente b_1, \dots, b_s |
| $\sum_{j \leq r} \lambda_j \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T$ | die Spektralzerlegung einer beliebigen Matrix mit positiven Eigenwerten λ_j und zugehörigen normierten Eigenvektoren $\mathbf{z}_j \neq 0$ ($j = 1, \dots, r$) |
| $\sum_{j \leq r} \lambda_j^q \mathbf{z}_j \mathbf{z}_j^T , q > 0$ | die Spektralzerlegung der q -ten Potenz einer beliebigen Matrix mit positiven Eigenwerten λ_j und zugehörigen normierten Eigenvektoren $\mathbf{z}_j \neq 0$ ($j = 1, \dots, r$) |

Lebenslauf

| | |
|-----------------------------------|--|
| Name: | Sven Stanzel |
| geboren: | 23. September 1974 in Hofgeismar |
| Staatsangehörigkeit: | deutsch |
| Familienstand: | ledig |
| 1981 - 1985 | Grundschule in Hombressen |
| 1985 - 1991 | Gustav-Heinemann-Schule in Hofgeismar, Gesamtschule |
| 1991 - 1994 | Albert-Schweitzer-Schule in Hofgeismar, Oberstufengymnasium |
| 1. Juli 1994 - 30. September 1995 | Zivildienst bei den Baunataler Werkstätten e.V. in Hofgeismar |
| WS 1995/96 - WS 2001/02 | Studium an der Universität Dortmund, Fachrichtung: Statistik mit Nebenfach Theoretische Medizin |
| 1. August 1998 - 31. Juli 1999 | Studium an der Iowa State University in Ames, Iowa, USA, Department of Statistics in oben genanntes Studium integriertes Auslandsstudium |
| März 2002 | Diplom im Fach Statistik an der Universität Dortmund |
| seit dem 15. März 2002 | wissenschaftlicher Mitarbeiter am Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Institut für Medizinische Statistik (vormals: Institut für Biometrie) |